ISTITUTO DI ANATOMIA UMANA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PAVIA

DOTT. GIOVANNI VERGA
ASSISTENTE

LA PATOLOGIA CHIRURGICA
DELL' IPOFISI

PAVIA
TIPOGRAFIA COOPERATIVA
1911

DELLO STESSO AUTORE

— Sulle nevrosi traumatiche. - *Tesi di Laurea, onorata del Premio Morpurgo per l'anno 1904,* Pavia, Marelli.

— Per l'origine congenita dell'ernia inguinale. - *Boll. Soc. Medico-Chirurgica di Pavia,* Luglio 1906.

— Osteomielite metapneumonica della IX costa, con sequestri. - *Gazzetta medica italiana* 1907.

— Ernia crurale irriducibile di appendici epiploiche. - *Gazzetta medica italiana* 1907.

— Mastite cistica e cancro della mammella. - *Boll. Soc. Medico-Chirurgica di Pavia,* Giugno 1907.

— Sul pneumotorace operatorio. - *Gazzetta medica italiana* 1907.

— Nuovo contributo allo studio dell'ernia inguinale congenita. - *La Riforma medica* 1908.

— Sulla legatura della vena cava inferiore. Nota critica. - *Gazzetta medica italiana* 1908.

— Sui fatti rigenerativi che si svolgono in alcune cicatrici nervose operatorie. - *Boll. Soc. Medico-Chirurgica di Pavia,* Novembre 1909.

— Molformazione congenita dell'apparato urogenitale in adulto. - *Boll. Soc. Medico-Chirurgica di Pavia,* Dicembre 1900.

— Le basi anatomiche della chirurgia dei nervi periferici. - *La Clinica Chirurgica,* 1910.

ISTITUTO DI ANATOMIA UMANA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PAVIA

DOTT. GIOVANNI VERGA
ASSISTENTE

LA PATOLOGIA CHIRURGICA
DELL' IPOFISI

PAVIA
TIPOGRAFIA COOPERATIVA
1911

INTRODUZIONE

Pareva che l' ipofisi, nascosta com' è nella parte più centrale e meno accessibile del cranio, dovesse per sempre sottrarsi all' azione del chirurgo, quando gli audaci ardimenti di Horsley, Schloffer, v. Eiselsberg, Hochenegg, Cushing ecc., facevano sì che essa entrasse direttamente nel dominio della chirurgia operativa.

Sono appena passati tre anni, da che Schloffer pubblicava il suo primo caso di ipofisiectomia sull' uomo, per la via transfenoidale, e già la letteratura si è arricchita di ben cinquanta interventi sull' ipofisi, i quali stanno a dimostrare che noi siamo oramai in grado di curare i tumori di questa ghiandola, non solo nei loro sintomi diretti di compressione sul cervello, ma anche nelle loro manifestazioni generali: nelle cosidette sindromi distrofiche di origine ipofisaria.

In parecchi casi in fatti, operati con successo, abbiamo potuto assistere, in seguito all' atto operativo, non soltanto alla scomparsa della cefalea, del vomito, dei disturbi visivi, dei sintomi insomma legati alla presenza del tumore endocranico, ma anche al miglioramento e alla guarigione dei disturbi trofici da alterata funzione ipofisaria: all'arresto cioè e alla riduzione degli ingrossamenti acromegalici, alla regressione dell'adiposità, al miglioramento dei disturbi della sfera genitale e delle anomalie dei caratteri sessuali secondari.

La notizia di questi fatti che, a guisa di esperimenti di fisiologia in corpore hominis, venivano a gettar fasci di luce in-

aspettata sopra le questioni più ardue e più dibattute della fisiopatologia dell' ipofisi, ha suscitato il più vivo interesse non solo tra i chirurghi, ma in tutto il mondo scientifico.

In seguito ai primi brillanti successi della chirurgia ipofisaria, come già era avvenuto per l' apparato tireoparatiroideo in seguito alle prime fortunate strumectomie, un notevole risveglio si è determinato nell' attività degli studiosi, al quale corrispose una ricca fioritura di lavori e di ricerche così importanti, da farci ritenere non lontana la soluzione dell' arduo ed oscuro problema della fisiopatologia dell' ipofisi.

D' altra parte la possibilità dimostrata di curare chirurgicamente le affezioni dell' ipofisi, ha fatto sentire più vivo il bisogno di approfondire e di precisare meglio le nostre conoscenze sulla natura e sul modo di presentarsi dei tumori di questa ghiandola, sulla loro struttura istologica, e sopratutto sulla loro sintomatologia, allo scopo di renderne la diagnosi sempre più facile e precisa.

Si è venuto per tal modo creando un capitolo nuovo di patologia chirurgica, che non figura ancora nei trattati; ma che vi prenderà un posto importante, accanto a quello della chirurgia della tiroide, col quale ha tanti punti di contatto.

Prima di intraprendere la trattazione di questo nuovo ed interessante capitolo di patologia chirurgica, mi parve fosse opportuno richiamare brevemente la somma delle conoscenze di anatomia e di fisiologia, che sono indispensabili per la esatta comprensione dei fatti della patologia e della chirurgia dell' ipofisi. Non sarà un' esposizione sistematica completa dell' anatomia e della fisiologia dell' ipofisi (agevole, quanto inutile ripetizione di ciò che il lettore potrebbe facilmente trovare in numerose, pregevoli monografie), ma un breve riassunto, fatto con indirizzo eminentemente chirurgico, dei risultati delle più moderne indagini e specialmente di quelli che non sono stati ancora accolti, o non convenientemente valutati neppure nelle monografie più recenti.

Premessi questi richiami di anatomia e di fisiologia, ho diviso il mio lavoro in quattro capitoli principali, seguendo lo stesso

indirizzo che si suole adottare nei comuni trattati di patologia chirurgica. (Eziologia e Patogenesi – Anatomia Patologica – Sintomatologia – Diagnosi, prognosi e cura).

La questione dei rapporti che intercedono fra tumore ipofisario e sindromi distrofiche ipofisarie, che ha tanto interesse per la chirurgia, ha trovato posto nel capitolo dedicato alla eziologia e alla patogenesi, nel quale mi sono studiato di prospettare, in modo sintetico e completo, lo stato attuale delle nostre conoscenze su questa grave e dibattuta questione.

Nel capitolo sull'anatomia patologica, non ho potuto a meno di toccare dell'arduo problema dell'istogenesi dei tumori e della loro classificazione, trattandosi di materia non solo intricata e difficile, ma ancora sub iudice.

Nella trattazione della sintomatologia poi, mi sono largamente giovato dei casi clinici di tumori dell'ipofisi che Sir Victor Horsley ha operato a Londra, parte nel National Hospital, parte in pratica privata, e che a me ha gentilmente concesso per lo studio e per la pubblicazione.

Si tratta di un contributo essenzialmente clinico, di ben dodici casi ancora inediti, che costituiscono una raccolta di fatti e di documenti assai interessanti, la cui pubblicazione, oltre a colmare una lacuna nella storia della chirurgia ipofisaria, corrisponde ad un desiderio vivamente sentito e ripetutamente espresso da quanti si occuparono di questo argomento.

Al chiarissimo Prof. Horsley che, oltre ad avermi concesso così ricco e prezioso materiale di studio, mi è stato largo della più cortese ospitalità, mi è grato esprimere pubblicamente i miei più vivi ringraziamenti.

Gennaio 1911.

Cap. I.

ANATOMIA

§ 1.° **Istologia.** — Le nostre conoscenze anatomiche sulla struttura normale dell'ipofisi sono ben lungi dall'essere complete e definitive.

Le moderne ricerche di Herring, Edinger, Erdheim, Staderini, Ascoli ecc. hanno recentemente richiamato l' attenzione sopra alcune particolarità di struttura che vengono a modificare profondamente il concetto classico che si aveva di questa ghiandola.

Nell' ipofisi noi distinguiamo con Herring nettamente tre parti: il lobo anteriore propriamente detto, il lobo posteriore o nervoso e la pars intermedia.

1.° **Il lobo anteriore** propriamente detto, costituisce nell' uomo la parte maggiore dell' organo; ha la forma di un rene disposto trasversalmente coll'ilo rivolto all'indietro e consta di uno stroma connettivo, ricco di capillari, che delimita con le sue trabecole degli spazi alveolari di diversa ampiezza allungati, rotondeggianti, poligonali, nei quali stanno situati dei cordoni di cellule epiteliali pieni, solo eccezionalmente cavi in qualche ipofisi infantile.

Gli epiteli ghiandolari, indifferenziati nel feto, si distinguono nell' adulto per le loro reazioni cromatiche in cellule *cromofobe o principali* (hauptzellen) che sono le meno differenziate, non contenendo granulazioni, e vengon considerate come la matrice delle altre che son dette *cromofile*, ricche di granuli, i quali hanno affinità per i colori acidi *(cellule eosinofile o oxifile)* o per i colori basici *(cellule cianofile o basofile).*

Oltre alle granulazioni cromatiche, gli epiteli ghiandolari contengono anche del grasso, sulla cui distribuzione ha fatto delle ricerche esaurienti l'Erdheim e della sostanza colloide, di cui parleremo in seguito.

Cellule eosinofile. — Sono le più numerose ed occupano prevalentemente la parte posteriore del lobo ghiandolare. Si trovano spesso riunite in accumuli e vi sono degli alveoli ripieni quasi esclusivamente di eosinofile.

Il loro volume oscilla secondo la ricchezza in protoplasma; le più grandi si trovano là dove sono raccolte in accumuli, le più piccole sparse tra le basofile. Il protoplasma, più o meno abbondante, finamente granuloso, ha dei contorni ben delineati. Nei preparati colorati con emallume eosina assume una tinta rosso-cinabro. I granuli si colorano coll' ematossilina ferrica di Heidenhain intensamente in nero, coll' ematossilina di Mallory in rosso fucsina intenso, col Van Gieson in giallo; con la kresofuchsin non si colorarono, neppure lasciandola agire per dei giorni.

Nei preparati all'acido osmico si vede che le eosinofile contengono quasi sempre delle goccioline di grasso di forma caratteristica, le quali coll'età crescono di volume, senza oltrepassare una certa media.

Il nucleo è per lo più piccolo, rotondo, intensamente colorato; qualche volta però se ne trovano anche con nucleo grande, chiaro; e ciò specialmente nelle eosinofile più voluminose.

Cellule basofile. — Le basofile tengono il secondo posto per numero. Il loro volume è di solito maggiore di quello delle eosinofile. Il protoplasma è assai abbondante, più o meno grossolanamente granuloso. I granuli si colorano coll' emallume in violetto, sono più grossi e forse anche meno fitti che quelli delle eosinofile e perciò più facilmente visibili. Coll' ematossilina di Mallory i granuli assumono una tinta bleu intensa che li fa distinguere dalle granulazioni eosinofile; col Van Gieson si colorano in bruno; coll'Heidenhain, se la differenziazione è sufficiente, si presentano scolorati; soltanto se la differenziazione è insuffi-

ciente, i granuli appaiono neri come pulviscolo. Il metodo elettivo per i granuli basofili è la kresofuchsin, previa colorazione nucleare con litiocarmino: i nuclei appaiono rossi e i granuli basofili bleu scuro, quasi neri, mentre gli eosinofili restano scolorati.

Il nucleo delle basofile è tipicamente grande, rotondo, chiaro, povero di cromatina, la quale si dispone prevalentemente alla periferia, così che il nucleo assume l'aspetto di una vescicola. Esso è di regola più grande e più chiaro del nucleo delle eosinofile.

Cellule cromofobe (hauptzellen). — Esse sono più scarse di numero delle due forme precedenti, cioè tengono per numero il terzo posto. Occupano prevalentemente la parte anteriore del lobo ghiandolare e mostrano una certa tendenza a disporsi in piccoli gruppi al centro di un alveolo o di un cordone cellulare, mentre attorno ad esse si dispongono le basofile e le eosinofile.

Il protoplasma di queste cellule forse non è così scarso quanto può sembrare dai preparati; ma ha la proprietà di non lasciarsi fissare dai nostri fissatori. Non essendo quindi possibile riconoscere i contorni delle cellule, queste appaiono, quando sono raggruppate, piuttosto come ammassi di nuclei (Kernhaufen di Rogowitsch) tra i quali si riesce a mettere in evidenza solo qualche frammento di protoplasma assai scarso, che si colora sempre assai debolmente. Anche attorno ai nuclei delle hauptzellen si trovano goccioline di grasso nei preparati all' acido osmico.

I nuclei di queste cellule sono molto variabili per la forma, che può essere rotonda, allungata, poligonale o assolutamente irregolare e per il volume, perchè possono essere piccoli o grandi. Quando sono piccoli, di solito sono scuri, quando sono grandi, piuttosto chiari. Si può dire che essi sono più grandi e più chiari in generale che i nuclei delle eosinofile, più piccoli e più scuri di quelli delle basofile. Essi giacciono di solito molto avvicinati tra di loro in causa della scarsità del protoplasma.

Questa distinzione fondamentale delle cellule ipofisarie in cromofobe e cromofile è dovuta agli studi di Flesch, Dostoiewski, Lothringer, Rogowitsch, Stieda, Schönemann, Comte, Thom,

Collina, ecc. ma specialmente a quelli di Benda e alla introduzione dei suoi metodi all' alizarina-toluidina per la colorazione dei granuli. Mentre però gli autori sopracitati ritenevano che le cromofile e le cromofobe fossero due specie di cellule distinte, dopo le ricerche di Benda e quelle di Saint-Remy, Erdheim, Pirrone, Vassale, Caselli, Gemelli, Guerrini, ecc. pare che esse si debbano considerare come stadi funzionali diversi della stessa specie cellulare. Quantunque contro questa teoria taluno abbia obbiettato che non è stato sufficientemente ben dimostrato il passaggio dalle cellule cromofobe nelle cromofile, che esistono tra le due specie di cellule notevoli differenze di volume, di struttura ed anche di distribuzione, che in fine tanto le cromofobe quanto le cromofile possono dare origine a tumori costituiti esclusivamente dell' una o dell'altra specie cellulare. Comunque sia di ciò e qualunque sia il preciso significato funzionale delle granulazioni, esse costituiscono, dal punto di vista anatomico, un reperto della più alta importanza.

2.° **Il lobo posteriore** o lobo nervoso, più piccolo dell' anteriore che lo avvolge nel suo ilo, è costituito essenzialmente di cellule e di fibre di nevroglia e di elementi ependimari sparsi in uno stroma connettivo. Non vi si riscontrano cellule nervose vere e proprie; vi esistono invece certamente delle fibre nervose (Ramon y Cajal, Gemelli, v. Cyon, Staderini) che si mettono in contatto anche con le cellule del lobo ghiandolare.

Il lobo nervoso è largamente invaso alla periferia da elementi epiteliali immigrativi dalla pars intermedia (Herring): e non presenta nell' uomo traccia di cavità.

A seconda che esso è solido oppure cavo si distinguono tre tipi di ipofisi: 1) un primo tipo (gatto) in cui il lobo posteriore è cavo e la sua cavità comunica liberamente col III ventricolo; 2) un secondo tipo (cane) nel quale il lobo posteriore è solido, ma è cavo il peduncolo che ne è la continuazione; 3) un terzo tipo (uomo, scimmia, maiale, bue, ecc.) in cui tanto il corpo quanto il peduncolo sono solidi o presentano solo eccezionalmente traccie di cavità.

3.° **Pars intermedia.** (*Marksubstanz*, di PEREMESCHKO; *Markschicht* di LOTHRINGER). Giace tra il lobo anteriore e il lobo nervoso della ghiandola, al quale forma un rivestimento strettamente aderente, spingendosi verso l'alto, sulla faccia anteriore e sulle faccie laterali del peduncolo, verso la base del cervello. Questo prolungamento (*Forsatz* di ERDHEIM, *prolungamento linguiforme* di CHARPY) che la pars intermedia invia a rivestire il peduncolo e del quale si fa cenno in modo vago e poco preciso nei lavori LUSCHKA, PEREMESCHKO, HENLE, BOYCE e BEADLES, ecc. fu dimostrato da ERDHEIM esistere costantemente nell' uomo. La sua lunghezza dipende dalla lunghezza del peduncolo che riveste in tutta la sua estensione, sulla faccia anteriore, terminando verso la base dell' encefalo con un rigonfiamento più o meno pronunziato.

Analoga per origine embriologica e per struttura istologica al lobo anteriore propriamente detto, la pars intermedia è costituita da uno strato di vario spessore, di cellule epiteliali che hanno lo stesso significato dell' epitelio del lobo anteriore. dal quale si differenziano per la mancanza di granulazioni intensamente colorabili, per la relativamente scarsa vascolarizzazione e per la tendenza, nella vita adulta, a produrre della sostanza colloide.

Insieme colla pars intermedia si descrivono le *vescicole colloidee* i *Plattenepithelzellhaufen* di ERDHEIM, e la *fessura epiteliale,* di grandissima importanza per l' anatomia patologica.

Le *vescicole colloidee* sono quelle che dànno alla pars intermedia un aspetto che ricorda quello della tiroide. Possono essere più o meno numerose e più o meno ampie; sono sparse nella pars intermedia, tra questa e il lobo anteriore propriamente detto, nei dintorni della cosidetta fessura epiteliale; sono di solito rivestite da cellule epiteliali che corrispondono alla struttura delle cromofobe, solo in qualche raro caso da epitelio cilindrico vibratile. Contengono colloide analoga a quella che si trova nella tiroide. Si distingue da taluno una colloide eosinofila e una colloide basofila a seconda del colore che assume e della prove-

nienza dalle cellule dello stesso nome. THOM parla di colloide inter- e intrafollicolare e di colloide cistica, e ammette che quest' ultima provenga oltre che dalla secrezione, dalla esfoliazione dell' epitelio che riveste la parete delle piccole cisti colloidee.

Quasi tutti gli autori sono concordi nel ritenere che la colloide sia un prodotto normale di secrezione dell' ipofisi. PISENTI e VIOLA avrebbero persino osservato il suo passaggio diretto nel sangue; per altri autori invece (GEMELLI, BENDA) sarebbe un prodotto patologico di degenerazione.

I *Plattenepithelzellhaufen* di ERDHEIM sono degli accumuli di cellule epiteliali piatte, simili alle cellule dell' epitelio pavimentoso della mucosa faringea, la cui provenienza si può facilmente spiegare coi dati dell' embriologia, e che ERDHEIM ha dimostrato esistere quasi costantemente nella parte più alta della pars intermedia, in corrispondenza di quel prolungamento linguiforme *(Fortsatz)* che si spinge a rivestire la faccia anteriore e le faccie laterali del peduncolo. Vedremo in seguito l'importanza di queste formazioni per l' anatomia patologica dell' ipofisi.

Tra il lobo anteriore e la pars intermedia esiste la cosidetta *fessura epiteliale* detta anche fessura paranervosa, che è una piccola cavità chiusa, di forma e di dimensioni varie, per lo più foggiata a guisa di una semplice fessura, che sta a ricordare la cavità originaria della vescicola ipofisaria.

*
* *

Oltre queste parti, che sono generalmente considerate come le parti costitutive normali dell' ipofisi, esistono altri lobuli di minore importanza, sui quali hanno recentemente richiamata l'attenzione le ricerche di STADERINI.

Abbiamo già ricordato come al davanti del peduncolo ipofisario si stenda, sulla sua faccia anteriore, un prolungamento linguiforme *(Fortsatz)* che è un' emanazione diretta della pars intermedia e che si spinge in alto fino al chiasma. Lo STADERINI lo denominò *lobulo chiasmatico.*

Anche posteriormente, sul peduncolo ipofisario, si stende una

lamina epiteliale la quale, molto assotigliata in basso, termina in alto rigonfiandosi a guisa di clava e si spinge fino alla base del cervello al davanti dei corpi mammellari, che Staderini chiamò *lobulo premammillare*. Esso è costante nel gatto e nel bue, occupa sempre la stessa posizione, ed assume un notevole sviluppo tanto che anche ad occhio nudo può essere riconosciuto. In altri mammiferi adulti quali il cane, il coniglio, il cavallo, il maiale ecc. l'A. vide, ad una semplice ispezione, disposizioni anatomiche paragonabili a quelle del gatto, ma non le ha ancora controllate coll'esame microscopico. Nell'uomo questo lobulo non è ancora stato osservato.

Entrambi questi lobuli sono una diretta emanazione del lobo epiteliale; ne hanno la stessa struttura istologica e la stessa funzione. Il peduncolo ipofisario viene così ad essere, nel gatto e nel bue inguainato in un manicotto ghiandolare che, quando è giunto al suo pieno sviluppo, si prolunga in avanti fino al chiasma (lobulo chiasmatico) indietro fino al pavimento del cervello poco all' innanzi dei corpi mammillari (lobulo premammillare).

Secondo Charpy è possibile in qualche caso riscontrare anche nell' uomo una disposizione analoga; vedere cioè il peduncolo ipofisario circondato da un anello di sostanza ghiandolare, emanazione diretta ed esclusiva del lobo ghiandolare principale.

Questi fatti depongono per l' esistenza di rapporti tra porzione ghiandolare e porzione nervosa assai più intimi di quanto prima si supponesse.

Se poi discendiamo agli animali inferiori, vediamo come il lobo posteriore o nervoso che ha, contrariamente, a quanto si verifica nell'uomo, uno sviluppo maggiore dell'anteriore, si presenti circondato dalle cellule ghiandolari del lobo anteriore che gli si dispongono tutt' attorno a guisa di mantello. Edinger riporta delle figure assai dimostrative di ipofisi di pesci, nelle quali si vede che la parte nervosa dell' ipofisi è come incappucciata dalla parte epiteliale che le aderisce intimamente. Questa stessa disposizione ha potuto Ascoli mettere in evidenza in modo chia-

rissimo nell' ipofisi del cane, in alcuni preparati dimostrati alla Società medica di Pavia, il 10-XII-1910. Vedendo i quali preparati, sorge il dubbio che anche ciò che Gemelli ha descritto come corteccia glioepiteliale esterna avvolgente il lobo nervoso, fosse precisamente uno strato di epitelio ghiandolare circostante al lobo nervoso.

Nell' uomo una disposizione di questo genere non pare sia stata ancora descritta. Sembra però verosimile che quegli elementi epiteliali della pars intermedia che, come abbiamo accennato, si trovano spesso ad invadere la periferia del lobo nervoso (Herring) e le cosidette *ernie del lobo ghiandolare* che si spingono nel lobo nervoso e che sono state descritte da Erdheim e Stumme, Thom, Dialti, ecc. come vedremo in seguito, non siano altro che dei residui atavici di codesta più intima fusione dei due lobi che si compenetrano.

Non credo privo d' importanza l' aver insistito su questi nuovi reperti anatomici, che vedo trascurati anche dalle monografie più recenti, perchè, oltrechè modificare il quadro classico dell'anatomia dell'ipofisi, rivelandoci nuovi e sempre più intimi ed estesi rapporti tra ghiandola pituitaria e infundibolo e contribuire eventualmente a rendere meno arduo il problema della sua importanza funzionale, essi portano non poca luce sopra qualche punto delle questioni che interessano particolarmente il chirurgo, ad esempio sulla grande diversità di risultati che si sono ottenuti coll' ipofisiectomia sperimentale, come vedremo in appresso.

§ 2.° **Embriologia.** — L' origine embriologica della pituitaria fu il soggetto preferito delle ricerche degli embriologi.

È ormai ammesso comunemente che l' ipofisi si origina da due abbozzi distinti uno per la parte ghiandolare, l' altro per la parte nervosa. Mentre però sull' origine del lobo nervoso da una evaginazione del pavimento della vescicola cerebrale intermedia sono tutti d'accordo, l'origine del lobo ghiandolare invece ha dato luogo a lunghe controversie tra gli embriologi; soste-

nendone alcuni la derivazione dell' endoderma, altri dall' ectoderma, altri ancora dall' endoderma e dall'ectoderma insieme.

Confermata dalle ricerche di LUSCHKA, MIKLUCHO MACLAY, KÖLLIKER ecc. l'esistenza ed il significato della *tasca di Rathke* come abbozzo primitivo dell' ipofisi, le controversie cominciarono intorno alla sua derivazione dall' ectoderma piuttosto che dall' endoderma.

Spetta sopratutto a MIHALKOVICS il merito di aver dimostrato come la *tasca di Rathke* si formi per un infossamento non già dell' intestino primitivo (foglietto endodermico) come RATHKE stesso credeva, ma della parete della cavità boccale (foglietto ectodermico). Le idee di MIHALKOVICS controllate e sostanzialmente confermate ed ampliate dagli studi successivi di RABL-RÜCKHARD, BALFOUR, SCOTT, FRÖRIEP, ROMITI, GOETTE, LUNDBORG, KRAUSHAAR, GAUPP, SALZER, ROSSI ecc. furono accolte anche nei trattati di MINOT, WIEDERSHEIM, HERTWIG. Cosicchè noi oggi, sebbene vi siano ancora taluni sostenitori della doppia derivazione endo-ectodermica, (KUPFER, VALENTI, COLLINA, ORRÙ, ecc.) possiamo considerare la teoria dell' origine puramente ectodermica della parte ghiandolare dell' ipofisi come la più accreditata.

Per comprendere bene la formazione del lobo anteriore bisogna risalire ai primi stadi dello sviluppo (verso la quarta settimana, nell' uomo) quando l'abbozzo boccale è ancora separato dall' intestino cefalico da tracce della membrana faringea, destinata a riassorbirsi.

Immediatamente al davanti di questa membrana sulla volta della invaginazione boccale, si vede formarsi sulla linea mediana il primo abbozzo ipofisario sotto forma di un piccolo infossamento del rivestimento ectodermico, la *tasca di Rathke,* la quale, spingendosi in alto verso la base del diencefalo, si trasforma a poco a poco in una vescicola e va a mettersi in rapporto con la faccia anteriore dell' infundibolo. Questa vescicola ipofisaria, proveniente dalla *tasca di Rathke*, resta unita alla cavità boccale per uno stretto canale che poi si trasforma in un

cordone pieno *(dotto ipofisario)* e si atrofizza di mano in mano che si va condrificando la base del cranio. Dalla parete di questa vescicola si sviluppano verso l'interno dei tubi epiteliali che la riempiono (Mihalkovics).

L'epitelio si differenzia precocemente in due parti, una posteriore (pars intermedia) che aderisce strettamente alla parete della vescicola cerebrale fin dalla sua prima comparsa e vi rimane per tutta la vita; l'altra anteriore (lobo anteriore propriamente detto) che si sviluppa dalla parte più bassa della *tasca di Rathke* e non aderisce tanto intimamente alla vescicola cerebrale. Il lobo chiasmatico e il lobo premammillare di Staderini hanno la stessa origine della parte ghiandolare.

Sviluppandosi, come abbiamo detto, la parte ghiandolare da un abbozzo unico fatto a guisa di vescicola (il lobo ghiandolare propriamente detto dalla parete anteriore, la pars intermedia dalla parete posteriore), ne risulta compreso tra le due parti un piccolo spazio *(fessura epiteliale)* che per quante modificazioni di forma e di volume possa assumere in seguito, sta sempre a rappresentare la cavità ipofisaria primitiva.

Il lobo nervoso si sviluppa come una estroflessione cava diretta in basso di quella porzione della vescicola diencefalica che dà origine al pavimento del III venticolo e all'infundibulum. Questa evaginazione viene a costituire il peduncolo ipofisario e il lobo nervoso il quale si adatta alla faccia posteriore del sacco ipofisario, venendo in intimo contatto con la pars intermedia.

Si dà il nome di *canale craniofaringeo* a quel condotto che, nei primi stadi dello sviluppo, mantiene la vescicola ipofisaria in connessione colla cavità boccale e che sta a rappresentare la via percorsa dalla vescicola stessa nella sua emigrazione dalla volta del faringe primitivo verso la base del cervello. Questo stretto canale abbiamo visto come presto si trasformi in un cordone pieno che a poco a poco si atrofizza, di mano in mano che procede l'ispessimento e la condrificazione del con-

nettivo embrionale da cui si sviluppa la base del cranio. Al III-IV mese della vita endouterina nell'uomo il canale craniofaringeo normalmente si oblitera.

In molti vertebrati invece, come nei selaci, esso si conserva per tutta la vita, sotto forma, di un canale aperto che attraversa la base cranica cartilaginea e si continua con l'epitelio della mucosa boccale. Anche nel coniglio esso è una formazione normale; ed è pure aperto frequentemente anche nel gatto. Nell'uomo la persistenza del canale craniofaringeo aperto fu constatata solo in alcuni casi patologici, di cui parleremo in appresso.

Esaminando metodicamente dal punto di vista della presenza di residui ipofisari tutta la via che l'ipofisi percorre nella sua ascesa verso la base del cervello Haruyro Arai, Haberfeld ecc. hanno potuto mettere in evidenza, in alcuni animali, dei residui di tessuto ipofisario *(germi aberranti o ipofisi accessorie)* riconoscibili al microscopio sia allo sbocco craniano del canale craniofaringeo, sia lungo tutto il suo percorso, sia sulla volta faringea.

Una di queste ipofisi accessorie ha assunto una particolare importanza in seguito agli studi di Erdheim, di Civalleri e di Haberfeld ed è la cosidetta *ipofisi faringea* (Rachendachhypophyse). È una piccola zolla di tessuto ipofisario analogo istologicamente all'ipofisi cerebrale, della lunghezza di 1-1 $^1/_2$ mm. secondo Civalleri, di 5-9 mm. secondo Haberfeld, che giace sulla volta faringea, nel connettivo periostale della lamina sfenoidale inferiore, in un punto che corrisponde all'orificio esterno del canale craniofaringeo.

Essa esiste nell'uomo come formazione costante, non negli animali. Cresce di volume col crescere del corpo, si modifica secondo le età, si conserva fino alla vecchiaia, e pare abbia la stessa funzione dell'ipofisi cerebrale.

*
* *

Ricordo finalmente in rapporto allo sviluppo dell' ipofisi alcune modificazioni che essa subisce secondo l' età e gli stati fisiologici.

Erdheim ha dimostrato come col variare dell' età varii notevolmente nell'ipofisi il numero delle cellule cromofile. Nel feto se ne rinvengono poche, isolate; crescono poi di numero e di dimensioni nella vita postfetale. Alla fine del secondo decennio uguagliano il numero delle cellule principali e verso il 30° anno lo oltrepassano. Nella vecchiaia le cromofile ritornano più scarse che nell' età adulta; il loro protoplasma perde il suo aspetto granuloso e assume debolmente i colori; il connettivo si fa più abbondante e i cordoni cellulari più esili e più distanziati tra di loro. Pare che nella vecchiaia l' ipofisi vada normalmente incontro ad un processo di sclerosi per cui si parla di una atrofia senile dell'ipofisi. Anche per la distribuzione del grasso Erdheim ha osservato che le goccioline adipose che si possono mettere in evidenza dentro le cellule, assai piccole al loro primo apparire, aumentano di volume col crescere dell' età dell' individuo. Nell'età media raggiungono il volume del nucleo e nel vecchio lo possono superare; si possono inoltre trovare nell' età più avanzata delle cellule totalmente ripiene di grasso.

§ 3. **Topografia.** — L' ipofisi è collegata colla base del cervello soltanto per un sottile peduncolo (infundibulum) che è la continuazione del lobo nervoso della ghiandola verso il tuber cinereum e la base del III ventricolo.

Appiattita in senso anteroposteriore, con un diametro trasverso massimo di circa 15 mm., longitudinale di 8 e verticale di 6 circa, del peso di 45-60 centigrammi, l'ipofisi sta racchiusa nella sella turcica entro una loggia osteofibrosa a pareti rigide.

Con la sua faccia inferiore convessa si adagia sul pavimento della sella turcica che la separa, per mezzo di una sot-

tile lamina ossea dal seno sfenoidale sottostante. Il lobo posteriore sta innicchiato in una fossetta scavata nella parete ventrale del dorsum sellae, la *fossula hypophyseos* di STAURENGHI. Ai lati è in rapporto coi seni cavernosi e con gli organi che essi accolgono: l'arteria carotide interna, l'oculomotor comune, l'oculomotore esterno e il patetico. Anteriormente e posteriormente con due tronchi venosi detti intercavernosi che finiscono per chiuderla in un cingolo venoso completo il seno coronario. Superiormente è in rapporto con un setto membranoso (diaframma della sella) che chiude in alto la cavità della sella e presenta al centro un foro per dar passaggio al peduncolo ipofisario.

Il rapporto più importante dell' ipofisi è quello che assume col chiasma dei nervi ottici che sta situato immediatamente all' innanzi del peduncolo e col tronco dell' oculomotor comune (prima del suo ingresso nel seno cavernoso) che decorre posteriormente e lateralmente al peduncolo.

Pure assai importanti sono i rapporti dell' ipofisi col seno sfenoidale la cui cavità, divisa in due parti da una sottile lamella ossea, può avere dimensioni assai variabili, restare cioè limitata al corpo dello sfenoide, oppure mandare prolungamenti o diverticoli verso le ali, le apofisi pterigoidee e la porzione basilare dell' occipitale.

Coll' intermediario del seno sfenoidale l' ipofisi viene ad essere in rapporto indirettamente con la porzione posteriore della volta delle fosse nasali e con la parte anteriore della volta faringea.

Di questi rapporti i chirurghi si sono giovati per aggredire la ghiandola seguendo la via nasale e faringea.

Gli autori non sono d' accordo sui rapporti dell' ipofisi con le meningi. La dura madre che ricopre la base del cranio, arrivata al contorno della sella turcica, si divide in due foglietti dei quali uno scende a rivestire il fondo della sella, l' altro si distende orizzontalmente sulla superficie superiore dell' ipofisi e chiude verso l' alto la sella turcica come un vero diaframma, *diaphragma sellae* di HENLE. Questo diaframma è attraversato

al suo centro da un foro, *operculum*, per dar passaggio al peduncolo, come abbiamo già detto. Ai margini di questo foro aderisce la pia meninge che riveste il peduncolo e non si continua a rivestire la ghiandola (LUSCHKA, HENLE).

Fino a questo punto gli autori sono quasi tutti d'accordo; i dispareri cominciano riguardo al modo di comportarsi dell'aracnoide.

KEY e RETZIUS, facendo delle iniezioni nello spazio sottoaracnoideo, avrebbero trovato che il peduncolo dell'ipofisi è rivestito e come inguainato da un manicotto aracnoideo con relativo tessuto sottoaracnoideo e che questa guaina si estende oltre il diaframma della sella, scendendo a rivestire la superficie superiore dell'ipofisi.

Esisterebbe, secondo loro, tra la superficie inferiore del diaframma della sella e la faccia superiore della ghiandola un piccolo spazio, una vera cisterna sottoaracnoidea. Questa disposizione fu confermata recentamente da M. B. SCHMIDT. Ma le ricerche successive di ERDHEIM vi contraddicono recisamente.

ERDHEIM, facendo delle sezioni in serie della base del cervello in senso verticale, procedendo dal chiasma verso la ghiandola ha potuto convincersi che l'aracnoide riveste solo la parte alta del peduncolo ipofisario e si inserisce anteriormente verso il punto di mezzo, posteriormente un po' più in basso, in modo però che rimanga sempre una parte di peduncolo verso la ghiandola, affatto priva di rivestimento aracnoideo. Il punto di inserzione dell'aracnoide sull'infundibolo può subire delle variazioni individuali; in nessun caso però si vede il manicotto aracnoideo scendere al disotto del diaframma della sella come hanno descritto KEY e RETZIUS.

Si comprende facilmente l'importanza di questo reperto dal punto di vista chirurgico, in quanto esso dimostra anatomicamente la possibilità di asportare l'ipofisi senza aprire lo spazio sottoaracnoideo quindi senza fuoriuscita di liquido cefalorachidiano e con minor pericolo d'infezione meningea.

Cap. II.

FISIOLOGIA

L' ipofisi è un organo ghiandolare a secrezione interna.

Questa è forse la sola affermazione sulla quale si trovino d' accordo tutti gli osservatori. Ma la natura intima di questa secrezione, il modo come essa si produce ed agisce sull'organismo, la varietà e molteplicità delle funzioni che si debbono ascrivere alle singole parti della ghiandola e i rapporti che essa ha con le altre ghiandole a secrezione interna, sono altrettanti problemi ancora aperti. Nè soltanto questioni singole aspettano la loro soluzione definitiva, bensì anche il problema fondamentale: se l'ipofisi abbia un' importanza essenziale per la vita; ritenendo alcuni che il suo secreto non sia di nessun benefizio per il complesso dell' organismo, altri invece che esso abbia così alta importanza, che la sua alterazione produca gravi perturbamenti e la sua soppressione conduca inevitabilmente alla morte. La molteplicità dei metodi seguiti nello studio (ipofisiectomia sperimentale, eccitazione diretta della ghiandola, azione degli estratti ghiandolari ecc.) e la varietà degli animali su cui i diversi autori sperimentarono, insieme con le difficoltà insite nel problema, dànno forse ragione della varietà dei risultati ottenuti. I quali tuttavia costituiscono fin d'ora una ricca messe di fatti interessantissimi che valgono, se non a risolvere definitivamente, a illuminare molti dei punti più oscuri della fisiopatologia di questo che van Gehuchten ha chiamato organo enigmatico.

Io cercherò di passare rapidamente in rassegna i risultati delle indagini che sono state fatte nei vari campi della fisiopatologia dell' ipofisi, in modo da prospettare, nella forma più con-

cisa e sintetica, lo stato attuale delle nostre conoscenze. In questa esposizione prenderò come punto di partenza il problema capitale dell' importanza funzionale dell' ipofisi per la vita dell'organismo, perchè questa è la parte che interessa più da vicino il chirurgo; per poi passare allo studio dell' influenza della ghiandola sopra il trofismo, specialmente in rapporto alle ben note sindromi distrofiche ipofisarie; quindi all'esame delle varie funzioni che si ascrivono ai singoli lobi della ghiandola e finalmente allo studio dei rapporti che essa può avere con le altre ghiandole a secrezione interna.

§ 1. **Importanza funzionale dell' ipofisi.** — Al problema se l' ipofisi sia un organo essenziale per la vita rispondono i dati dell' ipofisiectomia sperimentale.

Da quando Horsley nel 1885 pubblicava i suoi primi esperimenti di ipofisiectomia nel cane, fino alle più recenti esperienze di Cushing e a quelle di Ascoli e Legnani comparse in questi ultimi mesi, l'ipofisiectomia sia per la via *endocranica*, mediante craniectomia semplice (Hoersley, Gley, Lo Monaco e van Rymberk, Boteano, Ascoli e Legnani) oppure doppia (Aschner, Paulesco, Cushnig, Silbelmark ecc.); sia per la via *extracranica*, colle sue varietà boccale (Marinesco, Vassale e Sacchi, Gatta, Pineles, Kreidl e Biedl, Friedmann e Maas, Gaglio, Della Vedova, Gemelli, ecc.) bucco-faringea (Thaon, Fichera), o sfeno-palatina (Caselli, Pirrone ecc.), fu eseguita un numero grandissimo di volte sulle più svariate specie di animali (cani, gatti, conigli, cavie, rane, tartarughe, polli, scimmie ecc.) e i risultati a cui giunsero i diversi sperimentatori furono i più disparati che si potessero immaginare.

Infatti, non soltanto i pareri sono discordi sulla importanza vitale dell'organo: inquantochè l' ipofisi sarebbe secondo alcuni indispensabile per la vita (Marinesco, Vassale e Sacchi, Kreidl Biedl, Pirrone, Della Vedova, Paulesco, Blair-Bell, Cushing), mentre, secondo altri, la sua soppressione non produrrebbe disturbi apprezzabili (Gaglio, Fichera, Friedmann e Maas, Lo

Monaco e van Rymberk, Gemelli ecc.); ma neppure si trovano d'accordo tra di loro gli uni sulla durata della sopravvivenza, nè gli altri sopra i disturbi che conseguono all' ipofisiectomia sia totale che parziale.

Senonchè, non ostanti queste apparenti contraddizioni, chi analizzi con occhio critico le singole esperienze e cerchi di valutarle secondo il loro giusto significato, alla luce delle nostre conoscenze attuali, tenendo conto cioè di tutti gli elementi di critica di cui noi disponiamo, tosto s'accorge che questa enorme disparità di risultati è piuttosto apparente che reale ed ha sempre la sua ragione d' essere in qualche difetto di tecnica, in qualche errore di interpretazione, in qualche manchevolezza od omissione in somma che noi oggi, grazie al progresso degli studi, possiamo riconoscere e convenientemente valutare.

Ed anzitutto mi preme di ricordare, prima di passare all'esame delle singole esperienze di ipofisiectomia, che affinchè esse siano veramente conclusive, occorre che soddisfino essenzialmente a due condizioni. Prima di tutto che siano condotte con una tecnica così rigorosa che metta al coperto da ogni complicazione, quali emorragie, infezioni, lesioni concomitanti delle parti finitime del cervello, che possano in un modo o nell'altro mascherare la sintomatologia della lesione prodotta nell' ipofisi. In secondo luogo che l' ipofisiectomia totale sia istologicamente dimostrata. Prima cioè di trarre qualche conclusione riguardo all' ipofisiectomia totale, non basta constatare che l' ipofisi sia stata macroscopicamente asportata in totalità ; ma occorre accertarsi, con un esame microscopico sistematico e completo (mediante sezioni in serie della sella turcica, della regione infundibolare, del corpo dello sfenoide e della mucosa faringea), che nessun residuo di tessuto ipofisario (lobuli ipofisari accessori, germi ipofisari aberranti, ipofisi faringea ecc.) sia rimasto in posto.

Dopo le primissime esperienze di Horsley e quelle di Dastre e di Gley, meno conclusive delle precedenti per la morte rapida degli animali e per le complicazioni operatorie, Marinesco, allo

scopo di controllare l'ipotesi da lui emessa insieme con Marie sulla genesi ipofisaria dell'acromegalia, esperimentò sopra 8 gatti, operandoli di ipofisiectomia per la via boccale, ed ottenne la sopravvivenza in uno per 18 giorni.

Ma il primo importante contributo alla questione dell' ipofisiectomia sperimentale fu portato da Vassale il quale, in seguito a una lunga serie di esperienze, fatte in collaborazione col dottor Sacchi sui cani (23) e sui gatti (17), dimostrò che gli animali soccombono costantemente ad una estirpazione totale della ghiandola, mentre tollerano l'ablazione parziale ed osservò, dopo l'operazione, la comparsa di certi sintomi che egli credette di poter attribuire alla soppressa funzione ghiandolare per analogia con quanto avviene per la tiroide. Egli vide inoltre che questa sintomatologia compariva tanto nei casi di ipofisiectomia totale che parziale, nel quale ultimo caso, essi non arrivavano al coma; ma si attenuavano a poco a poco, così che l'animale poteva sopravvivere. Non solo, ma vide pure che, iniettando estratti di ipofisi agli animali operati, i sintomi si attenuavano leggermente. Il Vassale concluse affermando l'alta importanza fisiologica dell' ipofisi la cui soppressione sarebbe incompatibile con la vita. Essa produrrebbe, secondo lui, una secrezione la cui mancanza condurrebbe l' organismo ad una autointossicazione.

Questi risultati di Vassale e Sacchi furono confermati nelle linee essenziali dalle esperienze successive di Gatta, Kreidl e Biedl, Caselli, Pirrone, Eiselsberg, Livon, da quelle più recenti ed importanti di Paulesco, Cushing, Ascoli e Legnani ecc., dalle quali è risultato che gli animali muoiono in seguito alla ipofisiectomia totale o, se sopravvivono, esiste sempre qualche frammento di tessuto ipofisario sfuggito all'operazione, oppure qualgerme aberrante rimasto ancora in posto.

Contro questi risultati, non mi pare possano avere grande valore i reperti contradditori di Friedmann e Maas e di Lo Monaco e Van Rymberk, per la critica a cui si prestano e che di essi fece il Vassale, per la quale rimando alle argomentazioni acute e stringenti del chiaro patologo di Modena; nè quelli di

Gemelli, nè di Gaglio. In fatti i risultati a cui è giunto il Gemelli nelle sue ultime pubblicazioni, oltre ad essere in contraddizione col concetto che il Gemelli stesso sostiene per l'ipofisi di organo “ necessario per l'economia dell' organismo ”, furono contestati categoricamente da successive esperienze di controllo fatte dal Cushing. Questo autore in fatti, ripetendo gli stessi esperimenti di Gemelli sugli stessi animali, vide che il metodo da lui seguito conduce spesso a complicazioni e raramente permette l'asportazione completa della ghiandola; non solo, ma nell' unico animale sopravvissuto per lungo tempo, trovò all'autopsia un frammento del lobo anteriore rimasto in posto, sfuggito all' operazione. Quanto poi ai risultati di Gaglio, ottenuti sperimentando sulle rane, sui rospi e sulle tartarughe, essi furono contraddetti dalle esperienze di Boteano sugli stessi animali e sopratutto dalle ricerche dello Staderini sull'anatomia dell' ipofisi degli anuri. Quest' autore infatti ha dimostrato che negli anfibi l' ipofisi è costituita da quattro lobi, anteriore, posteriore e due laterali, i quali ultimi, invece di essere, come si riteneva, dei residui insignificanti, sono dei lobi ben sviluppati e funzionalmente attivi ed aderiscono tenacemente all'infundibolo come vi aderisce il lobo anteriore, così che la loro asportazione è assolutamente impossibile. Quando dunque Gaglio, conclude l'autore, operando sulle rane, ha creduto di esser riuscito ad eseguire in una maniera ideale la completa estirpazione dell' ipofisi, non poteva esser giunto in realtà che ad estirparne una sola parte.

Cosicchè delle esperienze che dimostrano la possibilità della sopravvivenza in seguito alla estirpazione totale dell'ipofisi, non resterebbero che quelle di Fichera, le quali comunque potrebbero avere valore soltanto per il pollo; ma sulle quali pure è forse lecito sollevare qualche dubbio, sia per il metodo seguito della cauterizzazione, che è un mezzo alquanto infido, sia perchè il fatto di aver egli osservato negli animali sopravvissuti un ritardo nello sviluppo, come altri ottennero nei casi di estirpazione quasi totale, lascia sospettare che, anche in questi casi, qualche piccolissimo frammento di tessuto ipofisario, in una sede qualsiasi, possa esser rimasto in posto.

Il dubbio appare tanto più giustificato, quando si pensi che Della Vedova prima e successivamente Paulesco, Cushing ed altri dimostrarono all' evidenza che tutte le volte che gli animali sopravvivono ad una ipofisiectomia ritenuta macroscopicamente totale, è possibile dimostrare, ad un esame istologico scrupoloso della regione ipofisaria, che la sopravvivenza è dovuta a qualche residuo, sia pure minimo, di tessuto ipofisario rimasto ancora in posto. Specialmente significativo mi sembra a questo riguardo il caso di Della Vedova il quale, avendo visto quattro cani sopravvivere alla asportazione macroscopicamente totale dell'ipofisi, pubblicò i casi come dimostrazione della possibilità della sopravvivenza in seguito all'ipofisiectomia totale; ma poi, essendo gli animali venuti a morte, in seguito ad un esame istologico minuzioso della sella turcica, potè constatare che dei residui di ghiandola eran rimasti ancora in posto e pubblicò una seconda nota per rettificare le sue prime affermazioni.

A conferma dei risultati di Vassale e di Della Vedova, debbono essere particolarmente ricordati gli esperimenti di Paulesco e quelli di Cushing, Crowe e Homans per il loro numero (rispettivamente 80 e 150 ipofisiectomie) e per la loro importanza.

Il Cushing, confermando i risultati di Paulesco, ha dimostrato che l' asportazione totale della ghiandola conduce inevitabilmente alla morte dell' animale: che questa non è dovuta al trauma chirurgico, nè a complicazioni operative; perchè le stesse manipolazioni chirurgiche fatte lasciando in posto la ghiandola, o asportandola solo parzialmente, non dànno nessun disturbo e che tutte le volte che l' animale sopravvive, è possibile dimostrare qualche frammento, sia pure piccolissimo, di tessuto ipofisario (appartenente all' ipofisi cerebrale o a germi aberranti, o all' ipofisi faringea) rimasto in posto, in qualcuna delle regioni indicate, talvolta in istato di iperplasia. E risultati essenzialmente analoghi riferirono Ascoli e Legnani nella seduta del 10 Dicembre alla Società Medica di Pavia.

In base agli esperimenti finora pubblicati, parrebbe dunque assai verosimile che l' ipofisi sia un organo essenziale per la vita. Il problema però non si può ritenere definitivamente chiuso ad una feconda investigazione. Ci si può domandare se questi frammenti microscopici di ghiandola possano realmente sopperire alla funzione dell' organo, o se non vi possano eventualmente essere delle supplenze funzionali da parte di altre ghiandole o di altri tessuti.

Delle esperienze sono ancora in corso sia nel Laboratorio di Patologia generale della nostra Università, come in quello del Prof. HORSLEY di Londra, i cui risultati, per la serietà e il rigore con cui le esperienze sono condotte, sopra animali di diversa specie (cani, gatti, scimmie, ecc.), sono attesi con vivo interesse perchè non potranno a meno di avere un' importanza decisiva per la soluzione del problema dell' ipofisiectomia sperimentale.

§ 2.° **Influenza dell' ipofisi complessiva sullo sviluppo, sul trofismo organico e sul ricambio materiale.** — Ora che abbiamo visto che l' ipofisi è, con tutta probabilità, un organo d'importanza essenziale per la vita, vediamo quale siano le funzioni che essa esplica nell' organismo, considerandola prima nel suo complesso e poi nelle funzioni attribuite ai suoi singoli lobi.

Furono essenzialmente i risultati dell' ipofisiectomia sperimentale e, in proporzione assai minore, quelli ottenuti con l'iniezione di estratti ipofisari, che condussero alla dimostrazione dell' influenza che questa ghiandola esercita sullo sviluppo dell' organismo, sul suo trofismo generale e sul ricambio.

Questi dati che la fisiologia sperimentale ci ha fornito, sono di grande importanza, in quanto essi gettano non poca luce sopra la patogenesi delle cosidette distrofie ipofisarie che si osservano in clinica e particolarmente sull'acromegalia, sulla distrofia adiposo-genitale, sulla cachessia e sulla glicosuria ipofisaria, delle quali ci occuperemo in appresso.

a) Acromegalia: Il primo autore che ottenne sperimentalmente qualche risultato che potesse far pensare ad una azione

della ghiandola sullo sviluppo generale organico e dello scheletro in particolare, fu il Caselli.

Nel suo lavoro fondamentale sulla fisiopatologia della ghiandola pituitaria, descrive un'esperienza estremamente suggestiva a questo riguardo. Egli prese una coppia di cani gemelli, allevati nelle stesse condizioni, ne mantenne uno come controllo e operò l'altro di ipofisiectomia parziale. Dopo 56 giorni dall' operazione constatò che, mentre il cane controllo si era sviluppato normalmente, aveva la testa ben regolare, gli arti robusti e grossi, il cane operato era rimasto indietro nello sviluppo, aveva una statura inferiore, gli arti più corti, la testa più piccola e depressa, pesava 900 gr. meno dell'altro e presentava una speciale andatura lenta e impacciata, una espressione di apatia e un atteggiamento particolare del capo tenuto basso, con le orecchie penzoloni, analogo a quello degli animali tiroidectomizzati.

Non avendo riscontrato all'autopsia nessuna alterazione della tiroide, nè di altri organi all' infuori di quelle dell' ipofisi provocate dall' atto operativo, credette di poter attribuire all' alterata funzione ipofisaria il ritardo riscontrato nel normale accrescimento dell' organismo ed emise l' opinione che questo fatto potesse portare un po' di luce sulla complessa questione della genesi dell' acromegalia.

Egli iniziò anche una serie di ricerche iniettando in animali giovani estratto glicerico di ipofisi e queste esperienze lo confermarono nell'opinione che l' ipofisi abbia realmente un' importanza per lo sviluppo generale dell'organismo e in modo particolare per lo sviluppo scheletrico.

Dopo le esperienze di Caselli vengono, in ordine di tempo, quelle di Gemelli il quale, in seguito ai suoi esperimenti di ipofisiectomia, vide comparire in alcuni animali delle notevoli deformazioni dello scheletro specie delle estremità, e confermò le conclusioni di Caselli, che cioè la soppressione della ipofisi determina un ritardo nello sviluppo organico.

Ai risultati di Gemelli corrispondono quelli di Fichera sul pollo.

Recentemente Aschner comunicava all' ultimo congresso della Società tedesca di chirurgia dei risultati importanti. Egli avrebbe operato 52 casi di cui la quarta parte morì, alcuni sopravvissero 4-6 settimane, altri 2 mesi, uno 9 mesi. Ora in questi animali giovani, sopravvissuti all'ipofisiectomia, egli avrebbe riscontrato: arresto di sviluppo con accorciamento della base del cranio, atrofia dei genitali, con cessazione della spermatogenesi e della ovulazione, cambiamento di temperamento, diminuzione dell' eccitabilità, torpore, alterazioni del ricambio.

Ai risultati di Aschner corrispondono quelli che ottennero Cerletti, iniettando sotto cute ad animali giovani delle emulsioni gliceriche o acquose di ipofisi, e Parisot iniettando un siero ipofisiotossico: ritardo cioè nell' accrescimento e arresto nello sviluppo scheletrico.

Tutte le alterazioni riscontrate dunque depongono piuttosto nel senso di un' azione impediente lo sviluppo in rapporto a diminuita o soppressa (?) funzione ipofisaria. Per cui si può logicamente supporre che un eccesso di funzione ipofisaria possa condurre a delle modificazioni in senso opposto, nel senso cioè di uno sviluppo esuberante ed eccessivo, come avviene precisamente nell' acromegalia.

Due soli lavori esistono, ch' io sappia, nella letteratura, nei quali si parla di sviluppo eccessivo delle ossa e di alterazioni analoghe alle acromegaliche in seguito a lesioni distruttive dell'ipofisi o a ipofisiectomia; e sono quelli di Masay e di Ascoli e Legnani.

Masay si preparò un siero ipofiseotossico e, iniettandolo a dei cani, ottenne delle alterazioni distruttive dell' ipofisi e vide comparire negli animali oltre a paralisi e a cachessia, degli ispessimenti o delle deformazioni dello scheletro tali da fargli pensare di avere in essi determinato una acromegalia sperimentale. In verità il quadro che i suoi animali presentavano è ben dissimile da quello dell'acromegalia; nè appare sufficientemente dimostrata l' opinione che le alterazioni comparse nell' ipofisi in seguito alla somministrazione dell' estratto, fossero tali da far ammettere che la sua funzione dovesse esser soppressa.

L'altro lavoro è quello di Ascoli e Legnani i quali, in seguito a ipofisiectomia ritenuta macroscopicamente totale (in seguito si vide che un piccolo frustolo di ipofisi era rimasto aderente alla base dell' infundibolo), videro gli animali crescere più dell' abituale, e di una coppia di cuccioli della stessa nidiata allevati insieme, di cui uno fu tenuto come controllo, videro che l' altro cucciolo operato era cresciuto esuberantemente. Delle misurazioni precise diedero i seguenti risultati:

Peso del cucciolo operato 4500
Peso del cucciolo normale 1300

(Il cucciolo operato pesava tre volte tanto il cucciolo normale).

Lunghezza totale del cucciolo operato cm. 44
" " " normale cm. 33

Lunghezza della testa { 13 $\frac{1}{2}$ / 10 $\frac{1}{2}$

Circonferenza del torace { 38 / 25

Il cucciolo operato presentava delle forme insolitamente tarchiate e tozze e un certo grado di pinguedine; mentre il controllo si manteneva gracile e snello.

Si tratterebbe di uno sviluppo abnorme per eccesso nel senso del gigantismo e dell' obesità. Ma il fatto della pinguedine fa forse rientrare anche questo caso in un altro ordine di fatti di cui ci occuperemo tosto, bene accertati da numerose esperienze, che si riferiscono alla determinazione sperimentale della distrofia adiposo-genitale.

b) Distrofia adiposo-genitale. — Furono sopratutto gli esperimenti di Cushing quelli che dimostrarono che le lesioni distruttive dell' ipofisi, oltre ad avere un'azione generale sfavorevole sullo sviluppo, sono capaci di determinare negli animali un quadro sindromico ben definito, analogo a quello della distrofia adiposo genitale che si osserva nella Clinica.

Abbiamo già visto come Aschner nei suoi esperimenti, oltre che ad arresto di sviluppo, accenni pure d' aver osservato ipoplasia dei genitali con arresto della spermatogenesi e dell' ovu-

lazione, deposito di grasso e perfino disturbi nella distribuzione dei peli. Dopo di lui, PAULESCO osservò un aumento notevole di adipe in uno de' suoi cani operati di ipofisiectomia parziale, ma non vi annettè grande importanza; per cui spetta a CUSHING il merito di aver potuto dimostrare, in modo superiore ad ogni obbiezione, che è possibile determinare negli animali, in seguito ad asportazione parziale del lobo anteriore della ghiandola, uno stato di adiposità, accompagnato da secondaria ipoplasia degli organi genitali negli adulti, o dalla persistenza di caratteri sessuali infantili, se l'ipofisiectomia è stata fatta in un'età precedente allo sviluppo. Questa sindrome richiama molto da vicino il quadro della distrofia adiposo genitale descritto da FRÖHLICH.

Le figure che CUSHING presenta nel suo lavoro, sono veramente suggestive. Mentre il resto del corpo dell'animale appare enormemente ingrossato dai depositi di adipe, le estremità si conservano sottili e delicate. In un caso si ebbe un aumento di peso di 9 libbre e $^3/_4$ di libbra. Il confronto poi coi cani controllo è di una evidenza veramente impressionante.

Questi risultati di CUSHING ebbero già una conferma nelle esperienze di ASCOLI e LEGNANI comunicate alla Società Medica Chirurgica di Pavia nella seduta del 10 Dicembre 1910, durante la quale essi presentarono, insieme ad altri esemplari di cani operati per la via endocranica, una coppia di cani, di cui uno era stato operato di ipofisiectomia macroscopicamente totale e presentava un contrasto spiccatissimo col cane controllo, per essersi in esso sviluppato un quadro di adiposità affatto analogo a quello descritto da CUSHING.

BLAIR-BELL inoltre avrebbe ottenuto negli animali uno stato di infantilismo dei genitali *(hypogenitalismus)* asportando semplicemente il lobo anteriore. Ed EXNER avrebbe determinato l'adiposità nei topi, facendo dei trapianti di ipofisi nella cavità peritoneale.

c) Cachessia. — Il primo autore che ha parlato di una cachessia ipofiseopriva, per analogia colla cachessia tireopriva, fu il VASSALE. Egli osservò che i suoi animali in seguito alla ipo-

fisiectomia morivano, offrendo una sindrome speciale che credette di poter attribuire alla soppressa funzione ipofisaria.

I sintomi che gli animali presentavano erano i seguenti: depressione, apatia, disturbi di moto sotto forma di contrazioni fibrillari e di movimenti irregolari dei muscoli, diminuzione della temperatura, polidipsia, anoressia, perdita di peso e finalmente coma. Sintomi meno costanti rigidità del treno posteriore, cifosi dorsale, convulsioni, vomito, poliuria.

Un quadro simile fu osservato pure da Caselli, da Pirrone, da Thaon, ecc.

Paulesco non riuscì a sorprenderlo perchè i suoi animali sopravvissero troppo poco all'ipofisiectomia. Ma fu specialmente Cushing quello che descrisse in modo esauriente il quadro della cachessia ipofiseopriva negli animali ipofisiectomizzati.

Gli animali operati, così si esprime Cushing, prontamente si rimettono dal cloroformio e cercano subito da bere, alcuni prendono avidamente non solo latte e acqua, ma persino cibi solidi nelle prime 24 ore, nonostante il distacco dei temporali che il Cushing, operando con craniectomia bilaterale, soleva fare d'ambo i lati.

Al terzo, quarto giorno se sono adulti, più tardi se sono cuccioli, gli animali operati, sebbene non mostrino nessuna alterazione del polso, del respiro, nè della temperatura, si presentano meno vivaci; rispondono agli stimoli più torpidamente dei loro compagni operati solo di ipofisiectomia parziale; sono meno interessati a ciò che li circonda e se ne stanno mogi e rincantucciati. Poi la temperatura comincia a diminuire e compare nell'andatura qualche cosa di insolito, dovuto alla rigidità del treno posteriore. Questa rigidità presto si accentua e l'animale finisce per star fermo o per camminare con una andatura assai strana, curvando la colonna vertebrale nell'attitudine della defecazione.

La temperatura intanto continua a discendere e, prima che la morte sopraggiunga, può discendere persino di 6°-8° gradi in poche ore. Anche la pressione sanguigna diminuisce e il polso

si fa debole, il respiro superficiale. In qualche caso si osservano anche tremori e contrazioni spastiche della musculatura. L' animale cade in uno stato letargico, diventa indifferente a tutto, persino agli stimoli dolorifici, e muore in un coma profondo, dopo 2-3 giorni dall' operazione negli adulti, dopo 10-20 giorni nei cuccioli.

Fu obbiettato da taluni che il quadro offerto dagli animali operati non si deve ritenere specifico e caratteristico della soppressa funzione ipofisaria, ma che esso è probabilmente imputabile al trauma chirurgico o a complicazioni postoperatorie.

Ora, se è vero che nel rilievo dei sintomi segnalati dai diversi autori vi è qualche piccola differenza, il quadro della cachessia, nelle sue linee essenziali, si corrisponde. Che questo quadro non sia imputabile al trauma chirurgico e sia dovuto propriamente alla mancata funzione ipofisaria, parmi risulti provato dal fatto che, come ho già detto, Cushing ha dimostrato 1° che le stesse manipolazioni chirurgiche che si fanno per l'asportazione totale della ghiandola, fatte omettendo soltanto il tempo dell'asportazione, non producono nessuno dei sintomi della cachessia ipofiseopriva; 2° che l' asportazione parziale non dà nessun disturbo; 3° che basta rimpiantare la ghiandola asportata, specie se ciò si fa nella corteccia cerebrale, perchè i fenomeni di cachessia si attenuino; 4° che infine basta recidere il peduncolo in modo che la secrezione non passi in circolo, senza asportare la ghiandola, perchè la cachessia compaia.

d) Glicosuria. — Tra le alterazioni del ricambio determinate sperimentalmente mediante lesioni distruttive dell'ipofisi, la più importante, per i suoi riferimenti con quanto si osserva in clinica, è la glicosuria ipofisaria, riscontrata per la prima volta da Caselli e poi constatata successivamente da altri sperimentatori. Anche recentemente Ascoli e Legnani videro che dei due cuccioli della stessa covata, di cui abbiamo già parlato, quello che era stato operato emetteva un'urina sensibilmente più riducente del suo controllo ed anche alla somministrazione di glucosio reagiva più prontamente e manifestamente con glicosuria.

Borchardt ottenne la glicosuria sperimentale negli animali iniettando estratti di ipofisi, analogamente a quanto fecero Austoni e Tedeschi.

Altre svariatissime alterazioni del ricambio furono determinate coll' iniezione degli estratti ipofisari, di cui non è qui il caso di trattare diffusamente. Dirò solo che da questi studi risulta provato che gli estratti stimolano il metabolismo, accelerando i processi di ossidazione e facendo diminuire il peso del corpo e modificano l'eliminazione dell'azoto, del fosforo, del calcio ecc. (Schiff, Malcolm, Thomson e Johnston, Franchini, ecc.).

Ancora in rapporto con l'azione dell' ipofisi sul ricambio, sta la sua pretesa *azione antitossica*. Il Vassale per il primo emise l' ipotesi che il compito dell' ipofisi sia quello di regolare l'equilibrio di alcune sostanze tossiche le quali, prevalendo nell'organismo, possono provocare l' accrescimento tumultuoso di alcuni tessuti, così come con la loro mancanza, possono condurre all'arresto di sviluppo ed alla cachessia.

L'azione antitossica fu dimostrata indirettamente dalle esperienze di Guerrini, Torri, ecc. le quali dimostrarono che, ogni volta che si determina un disordine del ricambio, mediante intossicazioni prodotte artificialmente, si determina del pari uno stimolo funzionale, quindi una iperattività dell' ipofisi che, se lo stimolo dura, può condurre all' iperplasia dell'organo. Anche più dimostrative sono forse le esperienze di Gemelli, il quale vide, in seguito ad iniezioni di tossine batteriche, determinarsi non soltanto un' ipertrofia dell'organo, con aumento delle cromofile, ma un vero processo iperplastico, con presenza di numerose cariocinesi. Un fatto analogo fu già dimostrato per le capsule soprarenali, per le quali si è concluso, anche per questo motivo, che esse esercitano un' azione antitossica sui prodotti del ricambio.

§ 3.° **Funzione dei singoli lobi ghiandolari.** — È stato recentemente affermato da qualcuno che la secrezione dell' ipofisi passi direttamente dal lobo nervoso attraverso l'infundibolo, nel cervello, (Herring, Joris). Ed a sostegno di questa ipotesi sono

state citate le osservazioni di Paulesco e di Silbermark le quali dimostrano che la sezione del peduncolo ipofisario ha per l'organismo le stesse conseguenze della asportazione della ghiandola; e quelle di Crowe, Cushing e Homans che dimostrano essere possibile procrastinare la morte dell'animale operato di ipofisiectomia totale, trapiantando l'ipofisi asportata nella corteccia cerebrale.

Qualunque sia l'importanza che si voglia annettere a questi fatti, certo è che gli studi più recenti tendono ad ascrivere al lobo posteriore o nervoso un' importanza preponderante sull'anteriore, nella fisiologia dell' ipofisi.

Furono specialmente gli studi fatti cogli estratti ghiandolari e coll' eccitazione diretta della ghiandola che condussero a questi risultati.

Per cominciare da questi ultimi, dirò come V. Cyon, eccitando direttamente con una corrente elettrica la ghiandola messa a nudo chirurgicamente, riuscì a produrre un aumento dell' intensità, e una diminuzione del numero delle pulsazioni ed un aumento leggiero della pressione endocranica. Per cui egli attribuì all' ipofisi il significato di organo regolatore della pressione endocranica ed ammise che questo meccanismo di autoregolazione si esplicasse essenzialmente per mezzo dei nervi ond'è ricco il lobo posteriore. Egli riuscì inoltre, stimolando direttamente il lobo posteriore, a provocare l'erezione negli animali.

Quanto all' azione degli estratti dirò che sebbene sulla natura delle sostanze elaborate dall'ipofisi che, passano negli estratti, non sappiamo nulla di preciso, un fatto però è risultato dimostrato in modo non dubbio ed è che la parte attiva degli estratti è quasi esclusivamente quella che proviene dal lobo posteriore. Se si inietta ad un animale dell' estratto totale di ipofisi, si ha la stessa azione, meno intensa, che iniettando la stessa quantità di estratto di lobo posteriore. Howel fu il primo ad affermare questo fatto che fu poi confermato da moltissimi e ribadito recentemente anche da Franchini in un lavoro completo sull' argomento.

Noi sappiamo che i principi attivi dell' ipofisi non sono di-

strutti dall'ebollizione, dializzano attraverso la pergamena, non sono alterati dagli agenti riduttori, sono insolubili nell'alcool e nell'etere, tutte qualità che ne rendono facile la preparazione e permisero che essi venissero studiati minutamente da una lunga serie di osservatori, sia nelle modificazioni che possono indurre nei diversi organi e tessuti (Guerrini, Baduel, Étienne e Parisot, Carraro, Hallion e Aliquier, Delille, Dialti, ecc.), sia nei loro svariati effetti sugli animali (Oliver e Schaeffer, Osborne e Vincent, Schaeffer e Herring, Schaeffer e Vincent, Silvestrini, Blair-Bell, ecc.), sia ancora sull'uomo sano (Mairet e Bosc, Schiff, Parisot, Delille, ecc.) e nelle diverse malattie d'origine ipofisaria e non ipofisaria (Favorki, Renon e Delille, Castiglioni, Levi e De-Rotschild, State ecc.).

Io non starò ad analizzare dettagliatamente i risultati di questi lavori, che non interessano direttamente il chirurgo. Solo dirò che, tra le numerose e svariate azioni che si sono attribuite a questi estratti, una appare singolarmente importante ed è l'azione degli estratti sul sistema muscolare, specialmente sui muscoli lisci dell'intestino, della vescica, dell'utero e sul sistema cardiovascolare. Pare che l'ipertensione arteriosa che si produce iniettando questi estratti, sia da ascriversi non tanto ad un'azione sui centri vasomotori, quanto ad un'azione diretta sulla tonaca media delle arterie (Salvioli e Carraro). Ora dal complesso delle indagini fatte, risulta dimostrato che questa azione si esplica esclusivamente per mezzo dell'estratto di lobo posteriore. Come pure sembra che a questo estratto soltanto si debba ascrivere l'azione midriatica che Cramer e Franchini misero in evidenza, ed altre azioni di minore importanza.

Parrebbe dalle ricerche di Franchini, che anche alla pars intermedia si debba ascrivere una funzione importante, poichè essa sarebbe capace di attivare l'estratto di lobo anteriore, per sè stesso inattivo, quando vi sia aggiunta. E secondo Silvestrini, l'azione dell'ipofisi sull'apparato cardiovascolare si esplicherebbe essenzialmente per mezzo di questa porzione della ghiandola. Ma si tratta di ipotesi poco precisate. Foderà e Pittau d'altra

parte, sperimentando sulla colloide estratta dalle cisti della pars intermedia, notarono che essa è affatto inattiva.

Quanto al lobo anteriore, le ricerche cogli estratti non hanno condotto a nessun risultato apprezzabile. Secondo FRANCHINI l'estratto di lobo anteriore avrebbe un'azione tenuissima e passeggiera; ma secondo FODERÀ e PITTAU esso è da ritenersi assolutamente inattivo. Cito in fine, solo a titolo di curiosità, l'ipotesi di SALOMON che attribuisce alla secrezione del lobo anteriore il sonno fisiologico.

§ 4.° Rapporti dell'ipofisi con le altre ghiandole a secrezione interna. — Le questioni inerenti all'influenza dell'ipofisi sullo sviluppo e sul trofismo generale organico, si connettono intimamente con quelle dei rapporti svariati e molteplici che essa assume con le altre ghiandole a secrezione interna.

Questi rapporti sono stati dimostrati, oltrechè dalla fisiologia sperimentale, anche dall'anatomia e dall'anatomia patologica ed offrono il più alto interesse. Tutte le ghiandole a secrezione interna, compreso il timo, come risulta dalle ricerche di SOLI, si sono dimostrate collegate coll'ipofisi da vincoli di solidarietà funzionale.

Noi passeremo successivamente in rassegna i rapporti tra ipofisi e ghiandole genitali, tra ipofisi e tiroide, tra ipofisi e capsule surrenali.

a) Rapporti tra ipofisi e ghiandole genitali. — Già in condizioni normali sono stati dimostrati rapporti importantissimi tra ipofisi e ghiandole genitali dallo studio delle modificazioni che l'ipofisi subisce in gravidanza.

COMTE e LAUNOIS e MOULON avevano già osservato che l'ipofisi aumenta di volume nella gravidanza, quando ERDHEIM e STUMME pubblicarono un lavoro magistrale sull'argomento, dimostrando che le modificazioni che l'ipofisi subisce nello stato di gravidanza sono così manifeste e caratteristiche, da costituire addirittura un criterio sufficiente per la diagnosi anatomica diretta di gravidanza e da condurre, per speciali modificazioni

delle cellule cromofobe iperplastiche, alla costituzione di uno speciale tipo di cellule, le cellule della gravidanza (Schwangerschaftzellen).

Anche MAYER osservò ipertrofia e iperplasia delle cromofobe in gravidanza e CREUTZFELDT ipertrofia dell' ipofisi fino a raggiungere il doppio del suo volume abituale. Modificazioni gravi dell' ipofisi descrissero pure MORANDI, GUERRINI, CAGNETTO, ecc.

Particolarmente interessante è l' osservazione di REUSS il quale pubblicò un caso in cui l' ipertrofia gravidica dell' ipofisi aveva prodotto gli stessi sintomi di compressione degli ottici, con diminuzione della vista, che si notano nei tumori di questa ghiandola; sintomi che andarono dileguandosi coll'espletarsi del parto.

Se prendiamo in considerazione le modificazioni somatiche che avvengono in gravidanza, ci accorgiamo tosto che esse hanno dei punti di contatto veramente suggestivi con quelle che si verificano nell'acromegalia (TANDLER e GROSZ, STUMME), così che si parla di una specie di acromegalia fisiologica, estremamente attenuata, che si verifica in gravidanza.

Modificazioni analoghe a quelle che si osservano in gravidanza, vale a dire ipertrofia dell' ipofisi, si osservano anche in seguito alla castrazione, sia negli animali (FICHERA, KON), come nella donna (TANDLER, TANDLER e GROSZ, MAYER); e persino fu riscontrato, all' esame radiografico, un allargamento della sella turcica negli eunuchi (TANDLER e GROSZ).

Inoltre nei castrati e negli eunuchi furono osservate delle speciali modificazioni somatiche. Fu osservato per esempio che gli eunuchi sono generalmemte corpulenti (BUDAY e JANSCO) ed hanno le braccia e le gambe sproporzionatamente lunghe (ECKER e MÖBIUS), che i bambini castrati crescono sproporzionatamente quando giungono alla pubertà (LORTET). Anche negli animali FICHERA vide in seguito alla castrazione, con conseguente ipertrofia ipofisaria, una esagerazione nella crescita dello scheletro e PONCET osservò un allungamento eccessivo delle estremità posteriori nei conigli castrati. TANDLER e GROSZ andarono tanto

oltre da spiegare la diversità di sviluppo corporeo nei due sessi e nelle diverse razze, in rapporto colla più o meno precoce maturità sessuale, per il riflesso che essa ha sull'ipofisi. Essi affermano che la ragione per cui gli uomini sono in media più alti delle donne potrebbe dipendere da che quelli raggiungono più tardi di queste la maturità sessuale. Per la stessa ragione i popoli nordici raggiungerebbero una statura più elevata di quelli del sud.

Le modificazioni somatiche che si osservano in gravidanza e quelle che compaiono in seguito alla castrazione appaiono tanto più ravvicinabili, in quanto anche nella gravidanza, come in una castrazione temporanea, abbiamo una sospensione della funzionalità dell'ovaia, dimostrata dalla cessazione dell'ovulazione e dalla presenza del corpo luteo che, secondo TANDLER, si oppone ai normali processi di secrezione interna dell' ovaio.

Nella cessata secrezione interna dell'ovaio starebbe la causa delle alterazioni ipofisarie le quali sarebbero alla loro volta responsabili delle modificazioni somatiche. Esisterebbe in certo modo un contrasto tra l' attività delle ghiandole sessuali e dell' ipofisi. La diminuzione o la soppressione della funzione delle ghiandole genitali conduce ad una ipertrofia dell' ipofisi. Questa a sua volta produce un'esagerazione nello sviluppo corporeo analoga a quella che si ha nell' acromegalia.

Questi fatti furono invocati a sostegno della teoria che vuol far dipendere lo sviluppo dell' adenoma dell' ipofisi, che si riscontra di solito nell' acromegalia, da alterazioni primitive dei genitali.

b) Rapporti fra ipofisi e tiroide. — Questi sono dimostrati da una serie di esperimenti sugli animali, dall' osservazione anatomopatologica e dalla chirurgia operativa. Fu osservato che in seguito alla tiroidectomia compare costantemente ipertrofia dell' ipofisi (ROGOWITSCH e STIEDA, HOFMEISTER, ALOPENKO, LEONHARDT, CIMORANI, CALDERARA, FICHERA, WALTER, PEPERE, ALMAGIA, ecc.). E l'osservazione anatomopatologica sull'uomo dimostrò che nel mixedema e nel cretinesimo assai spesso

si ha ipertrofia dell'ipofisi (Vassale, Ponfick, Boyce e Beadles, Comte), la quale fu dimostrata anche nel vivo indirettamente da ingrandimento della sella turcica (Auerbach); mentre al contrario nel morbo di Basedow fu riscontrata atrofia dell'ipofisi (Benda). Così modificazioni varie furono riscontrate nello stroma da Josefson, Schönemann, V. Cyon. Finalmente la chirurgia operativa dimostrò in più di un caso che, dopo l'ipofisiectomia, compare ipertrofia della tiroide (Wurmbrand).

c) Rapporti tra ipofisi e capsule surrenali. — Anche tra ipofisi e capsule surrenali furono dimostrati esistere dei rapporti, dall'esperimento sugli animali e dall'anatomia patologica. Marenghi e Fichera infatti dimostrarono, in seguito allo scapsulamento, comparsa di ipertrofia dell'ipofisi con numerose cariocinesi; Delille, in seguito a iniezione di estratto ipofisario, vide comparire ipertrofia delle capsule. Fischer poi ha dimostrato in due casi di acromegalia una enorme ipertrofia delle capsule che raggiungevano il quintuplo del loro peso normale. Alterazioni varie delle surrenali in casi di acromegalia furono pure osservate da Delille, Ballet e Laignel Levastine e alterazioni dell'ipofisi in casi di lesioni delle capsule da Delille e Thaon.

Come si vede, si tratta di rapporti vari e complessi che sembrano collegare tutte le ghiandole a secrezione interna in una reciproca solidarietà funzionale a costituire un unico sistema, il sistema polighiandolare di Delille.

Cap. III.

EZIOLOGIA E PATOGENESI

Se si fa eccezione per i casi rarissimi di malformazioni congenite, di lesioni traumatiche e di cisti da echinococco dell'ipofisi di cui la causa è manifesta, e dei processi infiammatori cronici, che sono di solito particolari localizzazioni dell'infezione tubercolare o sifilitica diffusa al resto dell'organismo, l'eziologia delle affezioni di questa ghiandola è avvolta nella più completa oscurità.

Quale sia la causa prima, per cui in un'ipofisi normale si ordisca quel misterioso processo che conduce alla formazione degli svariati tumori di cui la ghiandola può essere sede, è un fatto che sfugge completamente alle nostre indagini.

Si sono invocati per spiegare l'origine dei tumori ipofisari, come per i tumori endocranici in genere, i più svariati momenti eziologici; ma in tanta molteplicità di cause, è difficile dire quale sia il valore che spetti a ciascuna di esse. Si è parlato della possibile azione dei traumi, dell'influenza dell'età, del sesso, dei precedenti personali ed ereditari (neuropatie, sifilide, alcoolismo ecc). Ma, ricercando nell'anamnesi degli ammalati di forme ipofisarie, tosto ci si accorge che entrambi i sessi, tutte le età e le condizioni sociali possono essere indifferentemente colpite e ci si persuade che alle condizioni morbose che possono essere segnalate nell'anamnesi famigliare o individuale, non possiamo assegnare, nell'eziologia dei tumori ipofisari, alcuna importanza di

causa; tutt' al più si tratta di momenti predisponenti od occasionali ma più probabilmente di semplici accidentalità.

Maggiore importanza per l'origine dei tumori hanno le malformazioni congenite dell' apparato ipofisario, di cui ci occuperemo in seguito, e quei piccoli adenomi che Löwenstein ha osservato con tanta frequenza in ipofisi apparentemente normali e le iperplasie dell' ipofisi, che come abbiamo visto possono comparire in gravidanza. Ma di ciò ci occuperemo più diffusamente a proposito dell' istogenesi dei tumori.

*
* *

Anche più ardua e complessa ci si presenta la questione della patogenesi delle distrofie ipofisarie.

È noto che i tumori dell' ipofisi se possono da un lato decorrere ed assolvere la loro evoluzione senza dar origine a nessuna manifestazione generale, all'infuori di quelle derivanti dall' azione diretta del tumore sulle parti limitrofe (compressione, distruzione, eccitazione, ecc. di determinate zone dell' encefalo), possono d'altra parte accompagnarsi, e bene spesso si accompagnano, a speciali disturbi trofici, vere e proprie distrofie, come l'acromegalia, la sindrome distrofica adiposo-genitale di Fröhlich, la cachessia e la glicosuria ipofisaria, che sono conosciute sotto il nome generico di sindromi distrofiche di origine ipofisaria.

Ora si tratta di sapere se l' ipofisi abbia veramente un valore causale nella patogenesi di queste sindromi e quale sia il meccanismo d' azione dell' ipofisi nella produzione di queste distrofie.

Noi tratteremo separatamente della patogenesi dell'acromegalia, della sindrome di Fröhlich, della cachessia e della glicosuria ipofisaria.

§ 1.° **Acromegalia.** — Il problema della patogenesi dell' acromegalia ha assunto un'importanza singolare per la chirurgia, specialmente per ciò che si riferisce alla questione dei rapporti fra tumore ipofisario e acromegalia.

Interessa sommamente al chirurgo di conoscere se l'acromegalia sia veramente una sindrome ipofisaria, se cioè la teoria ipofisaria dell' acromegalia abbia ancora ragione di essere mantenuta. Poichè egli ha bisogno di sapere se, intervenendo in un caso di acromegalia sopra l' ipofisi, possa sperare di agire direttamente contro la causa della malattia o non soltanto contro i sintomi del tumore ipofisario; se in altri termini egli possa fare affidamento sulla possibilità di una cura chirurgica radicale, o soltanto palliativa dell' acromegalia.

Ma v' ha un' altra ragione che giustifica la trattazione di questo problema in un capitolo di patologia chirurgica, ed è che la chirurgia ha portato recentemente in questo campo un contributo di osservazioni e di fatti di un valore così preponderante, da far passare in seconda linea le ipotesi e le argomentazioni più ingegnose.

*
* *

Prima di entrare nella discussione della teoria ipofisaria, accennerò molto sommariamente alle diverse teorie non ipofisarie dell'acromegalia, a quelle teorie cioè che cercano fuori dell'ipofisi la causa prima dei fatti acromegalici, teorie che ebbero scarsa fortuna e vennero abbandonate non ostante contenessero forse una parte di vero. Esporrò in seguito ampiamente la teoria ipofisaria dell' acromegalia nelle sue diverse concezioni dell' ipo- e dell' iperpituitarismo. Prenderò quindi in esame le obbiezioni e le critiche che le sono state mosse da diverse parti, specialmente dai sostenitori della moderna teoria dell' endogenesi, che si contrappone alla teoria ipofisaria; per giungere in fine a quelle conclusioni che mi sembreranno sgorgare logicamente dalla disamina serena dei fatti.

Nella esposizione e nella critica delle varie dottrine, cercherò di volgere meno che sia possibile il giudizio verso un determinato fine, e, pur dovendo affermare qualche conclusione, avrò cura di mantenermi obbiettivo e sereno, mettendo in luce i fatti ben provati e ordinandoli armonicamente fra di loro, nella

fiducia che essi concorrano se non a fornirci una teoria patogenetica sicura dell'acromegalia, a diradare almeno le tenebre che ancora avvolgono questo arduo ed interessante problema.

a) *Teorie non ipofisarie dell'acromegalia.* — Gli autori che prima di P. Marie pubblicarono, sotto denominazioni differenti, dei casi di acromegalia, non azzardarono nessuna ipotesi per spiegarne la patogenesi. Solo Magendie ammise cha questa malattia potesse dipendere da alterazioni del sistema nervoso e diede così il primo abbozzo di quella che fu poi la *teoria nervosa dell'acromegalia.* Questa fu svolta ampiamente da Reklinghausen nelle sue osservazioni ad un caso di siringomielia con alterazioni acromegaliche dello scheletro descritto da Holschewnikoff. Secondo questa teoria, l'acromegalia sarebbe una trofoneurosi legata ad alterazioni del sistema nervoso centrale e periferico. Alla teoria di Reklinghausen si possono accostare quella di Dallemagne, che ammette a base dell'acromegalia una lesione di speciali centri trofici sparsi lungo il midollo spinale; quella di Finzi e di Petrén, secondo la quale si tratterebbe di lesioni svariate della sostanza grigia spinale e specialmente del canale ependimario; e quella di D' Abundo che riferisce l' acromegalia alla mancata azione inibitrice dell'ipofisi sui centri del trofismo.

La teoria nervosa, benchè fondata sopra l' osservazione di un caso che ancor oggi si ritiene dubbio, tuttavia è ispirata ad un concetto che ha trovato largo consenso tra i patologi.

L' ipotesi un po' vaga di una trofoneurosi, fu suffragata da numerose osservazioni anatomopatologiche di alterazioni svariate del sistema nervoso, osservate da diversi studiosi (Brigidi, Henrot, Klebs, Linsmayer, Arnold, Duschesnau, Tamburini, Finzi, Bonardi, Cagnetto, Dallemagne, Schultze ecc.) intorno alla cui importanza e al cui significato ancora si discute; quantunque la variabilità del reperto, la differente ubicazione e spesso la completa assenza di ogni alterazione in moltissimi casi, facciano credere si tratti di modificazioni secondarie, capaci di determinare una influenza solo indiretta sulle manifestazioni fondamentali, caratteristiche della malattia.

Nel gruppo delle teorie nervose si può far entrare anche la teoria di Kon, la quale attribuisce la causa dell'acromegalia alla pressione che il tumore eserciterebbe sopra ipotetici centri regolatori dello sviluppo, che si troverebbero alla base del cervello, alla quale ipotesi sembrano accostarsi anche Kocher e v. Eiselsberg nelle recenti comunicazioni dei loro casi operati; ed ancora l'ipotesi dello Spitzer, che cito solo a titolo di curiosità.

Lo Spitzer ammette che il tessuto della chorda dorsalis eserciti un'azione chemiotattica sopra gli elementi scheletogeni o ne provochi la formazione e, supponendo che durante lo sviluppo, alcuni germi di questo tessuto possano rimanere inclusi nell'ipofisi, spiegherebbe la genesi dell'acromegalia collo sviluppo di questi residui embrionali. Ma questi resti di chorda dorsalis nell'ipofisi non furon mai trovati, tranne che in un caso (Kon) nel quale però non esisteva acromegalia, bensì cretinismo e nei casi di tumori del tessuto della chorda dorsalis (chordomi veri e chordomi maligni), non si osservano mai le benchè minime tracce di acromegalia (Fischer).

Assai minore fortuna ed importanza della teoria nervosa ebbe la *teoria del timo* e dei germi vascolari di Klebs, secondo la quale l'acromegalia sarebbe dovuta ad un abnorme sviluppo del sistema vascolare, legato alla persistenza della ghiandola timo, e la *teoria atavistica* di Freund, per il quale l'acromegalia non sarebbe una malattia vera e propria, ma un'anomalia di sviluppo dovuta a un ritorno atavico alla struttura delle scimmie antropoidi; la *teoria tiroidea* di Lancereaux, la quale si fonda sul reperto affatto incostante di alterazioni della tiroide, riscontrate in casi di acromegalia; ed ha acquistato credito specialmente dopo che moderne ricerche intorno all'influenza della tiroide sullo sviluppo e sulla crescita (Gley, v. Eiselsberg, ecc.) e intorno ai rapporti tra tiroide e ipofisi (Rogowitch, Stieda, ecc.), hanno convalidato l'ipotesi di una possibile influenza della tiroide sulle alterazioni acromegaliche; e da ultimo la *teoria delle ghiandole sanguigne* di Pineles e di Lorand secondo la quale,

dato l' intimo nesso anatomico e funzionale che lega tra loro le ghiandole a secrezione interna, l' acromegalia sarebbe da considerare come manifestazione non già di una particolare alterazione dell' ipofisi, bensì di una alterazione generale del sistema ghiandolare a secrezione interna, dalla quale dipenderebbero anche il mixedema, il cretinesimo, il morbo di Basedow, malattie tra le quali esistono realmente dei punti di contatto e, se si vuole, un terreno di predisposizione comune.

Io non m' indugerò a discutere le diverse obbiezioni che si potrebbero muovere, nè la varia fortuna che toccò a queste teorie che ho accennato solamente di volo, perchè esse hanno perso ogni importanza di fronte alla teoria ipofisaria.

b) *Teoria ipofisaria.* — Fondandosi sopra le lesioni ipofisarie riscontrate nella massima parte delle autopsie di individui acromegalici e sulle osservazioni cliniche di casi in cui il trattamento opoterapico sembrò dare risultati favorevoli, il Marie emise l'ipotesi che l'acromegalia fosse l' effetto diretto ed esclusivo di una diminuzione della funzione ipofisaria *(ipopituitarismo)* e assegnò all'acromegalia, di fronte all' ipofisi, quello stesso posto che ha il mixedema rispetto alla tiroide. Senonchè questa concezione, se ebbe il merito grandissimo di richiamare l'attenzione dei patologi sul valore causale delle alterazioni dell'ipofisi nella patogenesi dell' acromegalia, urtava contro tutta una numerosa serie di casi ben studiati di acromegalia, accompagnati da tumori eterologhi o da processi distruttivi gravi dell' ipofisi, con completa scomparsa o sostituzione di tutto il tessuto ghiandolare normale (Addari, Caussade e Laubry, Creutzfeld, Josefson, Kollarits, Burr e Riessmann, Walton e Cheney ecc.) ed ancora contro il fatto che l' atrofia dell' ipofisi non è stata trovata che in casi eccezionalissimi nell'acromegalia, mentre ne è assai frequente l'iperplasia e l'adenoma funzionante. Ancora possono esser citati come argomenti indiretti contro l'ipopituitarismo le ricerche di Benda, che dimostrarono atrofia dell'ipofisi con scomparsa delle cromofile nel morbo di Basedow, nel quale notoriamente non si ha alcun accenno ad acromegalia, ma piut-

tosto ad una condizione contraria delle mani, che sono di solito esili ed affilate.

Questa teoria per ciò andò ben presto cedendo il posto ad un'altra concezione che, pure ponendo il cardine della malattia nella lesione dell'ipofisi, ne interpretava il meccanismo di produzione secondo una direttiva opposta, considerando cioè l'acromegalia come espressione non già di insufficiente, ma di esagerata funzione ipofisaria *(iperpituitarismo).*

Questa teoria, emessa la prima volta dal MASSALONGO (1892), fu più ampiamente svolta e documentata due anni dopo dal TAMBURINI (1894) e caldeggiata fra i tedeschi dal BENDA. È la concezione che raccoglie le maggiori simpatie e nella quale generalmente consente la maggior parte dei fautori della teoria ipofisaria. Essa merita per ciò di essere conosciuta dettagliatamente.

Il TAMBURINI distingue per la lesione della pituitaria due fasi: una prima fase di ipertrofia con iperattività funzionale (e forse contemporaneo pervertimento della funzione stessa), che corrisponderebbe al primo periodo dell'acromegalia, in cui si ha l'accrescimento delle estremità; l'altra di profonda alterazione secondaria della ghiandola, con cessazione della funzione, che corrisponderebbe al periodo in cui, cessato l'ingrandimento progressivo delle ossa, sopravviene la cachessia che conduce alla morte. " L'acromegalia quindi sarebbe nella prima fase d'ingigantimento parziale, l'effetto di un accumulo nell'organismo di sostanze originate, per alterato metabolismo organico, dall'iperfunzione dell'ipofisi, sostanze le quali darebbero luogo alla iperplasia delle ossa e degli altri tessuti ".

Esponendo per la prima volta questa teoria al Congresso internazionale di Roma nel 1894, il TAMBURINI la fondava sopra il reperto di 18 casi, sino allora ben conosciuti di acromegalia, in quattro dei quali si era riscontrata ipertrofia dell'ipofisi (CUNNIGHAM, GAUTHIER, WOLF, SQUAME) in 14 un vero e proprio tumore (HENROT, FRITSCH e KLEBS, BURY, DANA, MARIE e MARINESCO, ARNOLD, CATON, BURY, BRIGIDI ecc.).

E successivamente nel Congresso di freniatria di Bruxelles (1897), ribadiva il suo concetto, riferendo altri 10 casi pubblicati nel frattempo da vari osservatori (Mossé, Dallemagne, Marnia, Bassi, Comini, Roxborg, Linsmayer, Caselli), nei quali tutti si trovò all' autopsia la presenza di un tumore dell' ipofisi che, all'esame microscopico, si dimostrò essere in 3 casi dato da semplice ipertrofia della pituitaria, con punti di degenerazione cistica o colloide, in 3 da adenoma tipico e negli altri da probabile adenoma. Concludeva la lesione dell' ipofisi non essere mai mancata nei casi tipici di acromegalia e la forma di tumore prevalente esser quella dell' adenoma.

Il Benda spinse la teoria di Tamburini alle sue estreme conseguenze, affermando che nell'acromegalia non solo si trova sempre un tumore dell'ipofisi, ma che questo tumore ha sempre la forma determinata e specifica dell'adenoma dell'ipofisi. E non si peritò di affermare che tutti i tumori che erano descritti sotto le più svariate denominazioni, specialmente sotto quella di sarcoma a cellule rotonde, non erano altro che degli adenomi, come si poteva dimostrare alla luce dei nuovi reperti, ottenuti colla colorazione specifica dei granuli delle cellule. Più recentemente Fischer, il quale ha fatto sue le idee di Benda, ha ribadito quest'affermazione, dicendo che dagli studi di Benda in poi, egli non ha trovato nella letteratura nessun caso di acromegalia, che fosse studiato con rigore, nel quale il tumore non fosse un adenoma.

La teoria ipofisaria, fondata sopra un complesso di fatti rigorosamente osservati, ebbe, per un certo periodo, un dominio incontrastato e un momento di completo trionfo. L'acromegalia per ciò era fatta sinonimo di sindrome ipofisaria.

Senonchè ben presto la teoria ipofisaria, intesa nel senso datole dal Tamburini, si dimostrò insufficiente a spiegare tutti i casi e ad abbracciare tutti i reperti anatomici, dei quali una parte le appariva decisamente contraria; ed un'altra dottrina le fu contrapposta, la *teoria dell' endogenesi,* secondo la quale la causa dell' acromegalia è da ricercarsi in una alterazione pri-

maria del ricambio organico generale, il tumore ipofisario non essendo altro che uno dei sintomi fondamentali della malattia, non il suo cardine patogenetico.

c) *Teoria dell' endogenesi.* — Questa teoria formulata dal Gauthier e sostenuta da Strümpell, Arnold, Schultze, Vassale ecc., trovò grande favore tra i patologi forse non tanto per il valore e la bontà intrinseca dei fatti concreti su cui si appoggia, quanto perchè, in mancanza di meglio, essa offriva almeno nella sua indeterminatezza, la possibilità di spiegare la maggior parte dei fatti anatomici e clinici. Il Vassale in Italia fu uno dei più autorevoli sostenitori di questa teoria. Egli cercò di dimostrare che l' alterazione della pituitaria nell' acromegalia è essenzialmente un processo di semplice ipertrofia, ed anche quando esistono dei tumori veri e propri, si deve ritenere che il fatto primitivo sia un processo di ipertrofia, la quale troverebbe riscontro nell'ipertrofia dell'ipofisi dei mixedematosi, da lui rilevata, e sarebbe, come nel mixedema, un fenomeno secondario; starebbe cioè semplicemente a indicare un maggiore stimolo alla funzione della pituitaria per alterato metabolismo da causa ignota.

In appoggio alla teoria endogena, Strümpell pubblicò l'osservazione di un caso in cui i caratteristici ingrossamenti acromegalici si sarebbero manifestati prima della comparsa del tumore. Ma a questa si potrebbero contrapporre altre osservazioni cliniche, come quella di Modena, in cui il tumore aveva preceduto sicuramente le manifestazioni acromegaliche, quella di Ballet e Laigniel-Lavastine in cui si riscontrò manifesta iperplasia ghiandolare mentre ancora l'acromegalia era al suo esordio; senza dire dei numerosi casi di tumori dell'ipofisi senza acromegalia, alcuni dei quali, pochissimi in verità, presentavano persino il carattere dell' iperplasia e dell' adenoma funzionante dell' ipofisi (Zack, Cagnetto, Kollarits, Harbitz, Creutzfeld), senza che vi fosse la benchè minima traccia di acromegalia. Ma perchè si possa ammettere a base dell' acromegalia un' alterazione del ricambio, occorre che essa sia dimostrata. Fintanto che non sia provato che

nell'acromegalia esiste realmente e costantemente una intossicazione endogena, la quale ha particolare virtù di offesa sul tessuto ipofisario ed è capace di produrre le alterazioni dell' acromegalia, le argomentazioni che si possono addurre in suo favore hanno ben scarso valore.

Ma finora noi possiamo dire che quanto è stato fatto per lo studio del metabolismo organico nell' acromegalia, quando si tenga conto naturalmente soltanto dei casi senza tumore endocranico, dimostra bensì che esistono nell'acromegalia alterazioni svariate del ricambio, diverse da caso a caso; ma non pone per nulla in evidenza alterazioni di indiscutibile importanza che possano esser ritenute costanti e specifiche, comprovanti la verità della dottrina dell' endogenesi.

*
* *

d) *Esame critico della teoria ipofisaria.* — Intendo per teoria ipofisaria in senso lato, quella teoria la quale ammette che il punto di partenza delle modificazioni somatiche dell' acromegalia risieda in un' alterazione, sia pure misteriosa, della ghiandola pituitaria.

Le principali obbiezioni contro la teoria ipofisaria e specialmente contro l'iperpituitarismo, che di questa è la concezione più accreditata, sono state mosse dal Cagnetto. La sua orientazione in senso contrario alla teoria ipofisaria, fu determinata dallo studio accurato di due casi di tumore ipofisario, da lui pubblicati nel 1894, che gli diedero lo spunto per una critica radicale della teoria; critica che egli fondò su gran copia di fatti e di argomenti tratti in parte dalla sua esperienza personale, in parte dalla revisione dei casi pubblicati da altri autori.

Il primo (caso Olivo), apparteneva a una fanciulla di 9 anni, affetta da sarcoma dell' ipofisi senza acromegalia e dimostrava che la spontanea, lenta e quasi completa sostituzione del parenchima ghiandolare dell'ipofisi con tessuto eteroplastico e atipico (sarcoma paraipofisario) non era stata sufficiente a provocare in un soggetto giovane la comparsa di alterazioni acromegaliche

o comunque di fatti di esuberante accrescimento generale dello scheletro.

Il secondo esemplare (caso Piziol) toccava più da vicino la questione dei rapporti tra acromegalia e tumore dell' ipofisi, perchè i due processi coesistevano nello stesso individuo. Trattavasi originariamente di una struma del lobo anteriore dell'ipofisi la quale, dopo di essersi estesamente trasformata in un grosso tumore maligno a tipo adeno-carcinomatoso, aveva finito col rendersi metastatica lungo il midollo spinale. Nei resti molto scarsi di tessuto strumoso sfuggiti all' invasione cancerigna, si notavano abbondanti gli elementi a tipo funzionale, le cellule cromofile, le quali via via si riducevano di numero, fino a scomparire totalmente nelle isole di tessuto a decisa organizzazione carcinomatosa. Tenendo conto della scarsa estensione di questi resti di tessuto ghiandolare funzionante, rispetto a quella notevolissima del tessuto neoplastico privo di cellule cromofile, appariva saliente la sproporzione tra l'entità delle alterazioni acromegaliche, considerate come effetto, e la scarsezza del tessuto ipofisario funzionante considerato come causa. E da questo contrasto il Cagnetto si sentiva indotto a dar piuttosto ragione ai sostenitori della teoria del tumore ipofisario considerato come sintoma, che non a quelli dell' iperpituitarismo.

Questi due casi invero, se bastano a giustificare il dubbio, affacciato con molto riserbo dall' autore, non provano nulla direttamente contro la teoria ipofisaria; ma essi servirono di spinta all'autore ad approfondire i suoi studi e le sue indagini in questo senso.

Ricercando nella casistica, egli potè scoprire numerosi casi, corredati da un soddisfacente reperto anatomopatologico, i quali, a suo modo di vedere, deponevano recisamente contro la teoria ipofisaria. E, quando l' occasione gli offerse nuovo materiale di studio in due nuovi casi di acromegalia e in alcuni di ipertrofia gravidica e di leggiera struma dell'ipofisi in soggetto non acromegalico, ritornò sullo stesso soggetto, armato di nuove argomentazioni, le quali gli permisero di arrivare alle seguenti conclusioni:

1° “ Vi possono essere casi di acromegalia o di ingigantimento acromegalico senza una concomitante alterazione della ghiandola pituitaria, o quanto meno con una alterazione di così poco momento, che il volerla elevare a dignità di causa, potrebbe sembrare espressione di adattamento passivo ad un preconcetto più che di convinzione ragionata.

2° Possono darsi casi di acromegalia nello stato florido, combinati a tumore dell' ipofisi aventi tale struttura, che il microscopio non riveli a carico delle sue cellule i caratteri morfologici e clinici propri degli epiteli ipofisari funzionanti (cellule cromofile), talchè esse cellule siano del tutto comparabili a quelle di altre neoplasie ipofisarie appartenenti ad individui non acromegalici.

3° Possono esistere delle neoplasie ipofisarie a tipo strumoso ben provviste di cellule funzionanti, senza la concomitanza di manifesti ingrossamenti della faccia e degli estremi distali degli arti „.

Ognuna di queste tre categorie di fatti sembra opporsi assai seriamente alla teoria ipofisaria e siccome i fatti sono stati esattamente e coscienziosamente osservati da uno studioso della massima serietà e competenza, che ha usato i metodi citologici più fini e delicati che la moderna tecnica istologica ci offre, non possono a meno di avere un grande peso e di essere presi in seria considerazione.

Chi ben consideri però, tosto s' accorge che contro di essi si possono elevare (e lo stesso A. non se lo nasconde) non poche obbiezioni, dirette a limitarne il significato e la portata che a tutta prima parrebbe di dover loro riconoscere.

*
* *

Cominciamo dalla prima categoria di fatti : “ *Esistono casi di acromegalia non solo senza tumore; ma senza altre alterazioni dell' ipofisi* „.

Osservo anzitutto che, quand' anche fosse dimostrata la verità di questa proposizione, ciò non escluderebbe in modo asso-

luto che nell' ipofisi possa risiedere la causa dell' acromegalia; solo potrebbe significare che in essa non sta la sola ed unica causa e ci potrebbe tutt' al più costringere ad accettare la distinzione di ARNOLD in una forma ipofisaria e in una forma non ipofisaria dell'acromegalia. Ma vedremo che questo non è il caso; poichè le osservazioni cliniche su cui il CAGNETTO si fonda, oltre ad essere estremamente rare, se si voglia tener conto solamente dei casi sicuri, escludendo cioè tutti quelli non corredati da reperto anatomopatologico, offrono tutte il fianco alla critica e non autorizzano punto l'affermazione fatta dal CAGNETTO.

Infatti i casi che il CAGNETTO ha raccolto dalla letteratura sono quelli di ISRAEL, HUCHARD e LAUNOIS, BLEIBTREU, LEWIS, WIDAL, ROY e FROIN ai quali si possono aggiungere i casi citati da PETRÈN nel suo interessante lavoro in cui, trattando lo stesso argomento, ribadisce le conclusioni del CAGNETTO.

Orbene per il caso di ISRAEL che, si riferisce al gigante Kauerauf, è stata messa fortemente in dubbio la diagnosi di acromegalia, non presentando esso in tutto la classica sindrome di MARIE. Questa obbiezione ha tanto maggior valore, in quanto esso è l'unico dei casi citati dal CAGNETTO, in cui l'ipofisi risulta, dall'esame della storia clinica, perfettamente normale.

Nel caso di HUCHARD e LAUNOIS mi preme di far osservare che, contro le acute e ingegnose argomentazioni del CAGNETTO, resta sempre il fatto incontrovertibile che l'ipofisi era realmente aumentata di volume, aveva un diametro trasverso di ben 27 mm. e uno sagittale di 19 mm. e pesava 80 centgr., e gli autori che minutamente la studiarono al microscopio, trovarono in essa un argomento in favore, anzichè contro la teoria dell' iperpituitarismo.

Nel caso di BLEIBTREU, in cui fu trovata l' ipofisi in preda a degenerazione pigmentaria e trasformato il lobo ghiandolare quasi in totalità in una massa di connettivo fibrillare compatto, con grande quantità di pigmento sanguigno, ciò era dovuto ad un focolaio emorragico costituitosi nel lobo ghiandolare, il che lascia adito al dubbio che, prima che l'emorragia lo distruggesse,

esso fosse ipertrofico. Nè vale l'argomento della non aumentata capacità della sella turcica per far escludere questo sospetto, poichè l' ipertrofia della ghiandola poteva essere in senso verticale verso l'encefalo; senza dire che la diagnosi di acromegalia in questo caso era assai dubbia e confortata, secondo l' A., più dal reperto anatomico che dalla sintomatologia.

Ma dove il Cagnetto appare dominato dal preconcetto, è là dove, con argomentazioni deboli a mio avviso, pretende di far servire al suo scopo il caso di Lewis, il quale da altri e dallo stesso autore è anzi citato come un esempio molto dimostrativo di quanto occorra andar cauti nell'escludere alterazioni dell'ipofisi prima di averne fatto un esame istologico accurato e completo. Quest' autore infatti descrisse un caso di acromegalia nel quale l' ipofisi presentava all' autopsia volume normale, mentre all' esame microscopico presentava il quadro dell' iperplasia con aumento di numero delle cellule cromofile del lobo anteriore e si dichiarò perciò partigiano della teoria dell' iperpituitarismo. Ora, se anche fosse vero che un aumento di quella entità delle cellule cromofile, sia facile a riscontrarsi anche in casi in cui non esista acromegalia, non è questa una ragione sufficiente per poter negare che in quel determinato caso del Lewis l'acromegalia fosse da esso sostenuta.

L'ultimo infine dei casi analizzati da Cagnetto è quello di Widal, Roy e Froin. Questi autori, i quali tra parentesi sono favorevolissimi alla teoria ipofisaria, in un vecchio acromegalico trovarono una ipofisi atrofica con sclerosi del lobo ghiandolare e ciò malgrado con una notevole cromofilia delle cellule rimaste in grembo al tessuto. Ora qui viene fatto di osservare che, per quanto scarsi, i segni dell' iperfunzione esistevano e che nulla vieta di credere che essi fossero anche più abbondanti e manifesti prima che l' ipofisi cadesse in preda alla degenerazione e alla sclerosi.

Nè mi sembra che siano più persuasivi di questi gli altri casi che il Petrèn cita a sostegno della stessa tesi sostenuta dal Cagnetto; poichè anche in questi, quando l' ipofisi è dichia-

rata normale, manca di solito l' esame istologico (Labadie-Lagrave e Deguy, Filipello, Bonardi) e quando quest' esame è stato fatto, se si analizzano diligentemente le descrizioni che gli autori ne fanno, è sempre possibile rintracciare qualche alterazione, sia pure piccolissima, e sul cui apprezzamento si potrà magari discutere, ma che in ogni modo è sufficiente per non permettere di affermare che l' ipofisi sia assolutamente integra. Così per esempio nel caso di Linsmayer, sarebbe stata riconosciuta da Redlich la presenza di un adenoma; e nei casi di Dallemagne come in quello di Hutchings, l' ipofisi pareva un po' tumida e aumentata di volume. Così pure nel caso di Mitchell non fu trovata alcuna alterazione istologica, ma nella storia è detto che l' ipofisi aveva una consistenza inferiore alla norma. Infine nel caso stesso di Petrèn (nel quale tra l'altro coesisteva siringomielia) come in quello di Klippel e in quelli già citati di Huchard, Widal ecc., esisteva un certo grado di sclerosi. Senza dire che nella maggior parte di questi casi la diagnosi di acromegalia non era del tutto ineccepibile nè dal punto di vista clinico, nè anatomopatologico; come potè constatare Fischer facendo l' esame critico dei singoli casi descritti.

Ma se anche si dovesse ammettere che in qualche caso rarissimo non si sia realmente potuto riconoscere nessuna alterazione microscopica di qualche importanza, siamo noi ben sicuri di poter escludere che sia esistita iperfunzione ipofisaria? Conosciamo noi così profondamente e completamente i processi di secrezione ghiandolare, per ritenere che la sola espressione morfologica dell' attività secretrice siano i granuli che, coi metodi di Galeotti e di Benda, possiamo mettere in evidenza? O non è più prudente supporre, come del resto dubita il Cagnetto stesso, che vi siano alcune fasi della funzione cellulare che si esplichino senza un'alterazione materiale apprezzabile, o con alterazioni che sfuggano agli attuali mezzi di tecnica istologica? Certo questi sono insufficienti per farci apprezzare un rapporto diretto integrale tra reperto anatomico e stato funzionale.

Ma a parte il fatto che possono benissimo esistere nell'ipo-

fisi delle modalità funzionali di cui noi non abbiamo ancora trovato l' espressione morfologica, quello che è certo si è che esistono al di fuori di essa, delle zone di tessuto ipofisario capaci di esplicare la sua stessa funzione.

Le recenti indagini anatomiche e specialmente gli studi di Haberfeld e di Civalleri sull'ipofisi faringea, hanno dimostrato che essa esiste costantemente nell' uomo adulto, che è istologicamente identica all' ipofisi cerebrale, ed è capace di una identica attività funzionale. Ed allora si comprende come delle modificazioni dell' attività funzionale di questo tessuto ipofisario possano eventualmente spiegare (sempre in armonia con la teoria ipofisaria) i casi di acromegalia senza lesioni ipofisarie apprezzabili.

Ma v' ha di più. Ho già ricordato a proposito del canale craniofaringeo, come Ettore Levi ne avesse dimostrato la persistenza in due crani di acromegalici e come questo reperto acquisti tanto maggior valore in quanto sappiamo che Haberfeld ha osservato in due casi, in cui questo canale era pervio, la presenza in esso di epitelio ipofisario e Erdheim persino la presenza di un tipico adenoma ipofisario sviluppatosi da questi resti di tessuto inclusi nel canale craniofaringeo, in un caso di acromegalia. Nè sembra che lo sviluppo di tumori ipofisari nello spessore dello sfenoide, sia da considerare come una eventualità eccezionale, in quanto anche Benda ha trovato in due casi di acromegalia che il tumore ipofisario si era sviluppato essenzialmente al di sotto del pavimento della sella turcica, nello spessore dello sfenoide. Ora nessuno dei casi che si portano contro la teoria ipofisaria come casi di acromegalia senza alterazioni dell' ipofisi, fu investigato, come si richiederebbe, riguardo all' ipofisi faringea e al canale craniofaringeo.

Per tutte queste ragioni mi pare che non si possa sottoscrivere all' affermazione del Cagnetto che esistano casi di acromegalia ad ipofisi assolutamente intatta.

*
* *

E veniamo alla seconda proposizione: *Si dànno casi di acromegalia associati a neoplasie ipofisarie prive di elementi funzionanti (cellule cromofile).*

Questa affermazione è suffragata dall' esame di alcuni casi di acromegalia associata a tumori del tipo delle cosidette strume a cellule pallide, descritte da Krumbhaar, Carbone, Parodi, Cesaris Demel, ecc. le quali, per essere state trovate in soggetti non acromegalici, si credeva costituissero la caratteristica strutturale delle neoplasie ipofisarie non associate ad acromegalia. Sono questi il caso Bassanello descritto da Cagnetto e l'osservazione VI di Messedaglia. A proposito dei quali però conviene anzitutto osservare: 1° che in essi i tumori non erano assolutamente privi di cellule cromofile, ma ne contenevano sebbene in numero scarsissimo; 2° che la dimostrazione dei granuli, che non è del tutto facile, potrebbe esser mancata anche per ragioni inerenti alla cattiva conservazione del pezzo o a mezzi impropri di fissazione; 3° che essa manca di solito negli adenomi maligni a rapido sviluppo (Benda), come vedremo trattando dell' istogenesi dell' adenoma.

Ma quand' anche si dovesse veramente ritenere che tumori dell' ipofisi a struttura pressochè identica possano esistere in individui acromegalici e non acromegalici, ciò non sarebbe in antitesi con la teoria ipofisaria dell'acromegalia; ma deporrebbe soltanto contro un particolare affatto accessorio e punto necessario di detta teoria, contro la credenza cioè che il tumore dell' ipofisi negli acromegalici sia specifico e costituito da cellule dotate di alto valore funzionale.

Ma da ciò ad escludere che questi tumori a scarse cellule cromofile non possano essere legati ad iperfunzione o a pervertita funzione ipofisaria, ci corre. Si può infatti a tale proposito far questione, come conviene lo stesso Cagnetto, se cotali cellule, per il solo fatto di essere diverse dalle cromofile, adopero le sue

stesse parole, meritino di venir considerate come inattive, come elementi in uno stadio di riposo funzionale; o se non si possa invece ragionevolmente presumere che ad esse spetti un qualche compito, del quale manchi una rappresentazione ottica visibile. Questione alla quale egli stesso risponde dichiarandosi convinto non solo che una attitudine funzionale degli epiteli neoplastici cromofobi realmente si esplichi, sia pure in una forma che per ora sfugge ad un rilievo morfologico microscopico, ma eziandio disposto a pensare che detta funzione possa avere una qualche azione sul ricambio organico.

Noi sappiamo d'altra parte che l'adenoma basofilo è estremamente raro. Combinato coll'acromegalia poi, eccezion fatta per i due casi di Cagnetto e per uno di Modena, esso fu descritto una volta sola, ch'io sappia, da Erdheim in un caso però in cui si trovava combinato con un adenoma eosinofilo. E l'opinione di Cagnetto che gli adenomi siano essenzialmente costituiti da cellule che corrispondono al tipo delle hauptzellen, fu combattuta dalle ricerche di Erdheim, secondo il quale gli adenomi, anche i maligni, sono per lo più costituiti da eosinofile, e di Harbitz che trovò nei suoi adenomi costantemente delle cromofile.

Ma non soltanto l'assenza di cromofile dall'adenoma, ma neppure la presenza di tumori maligni che invadano e sostituiscano completamente il tessuto ghiandolare può ritenersi sufficiente per fare escludere in modo assoluto che esista un certo grado di funzione della ghiandola. Noi sappiamo in fatti che la metamorfosi neoplastica di un tessuto ghiandolare non basta a sopprimere, per tutta l'estensione della neoplasia, i segni della funzione cellulare, come dimostrano le ricerche di Eiselsberg sull'adenocarcinoma della tiroide, con otricoli pieni di sostanza colloide; quelle di Schmidt sugli adenomi del fegato a cellule ricche di secrezione biliare e le stesse ricerche di Cagnetto sull'adenoma maligno dell'ipofisi (caso Piziol) con cellule cromofile nei nodi metastatici.

*
* *

L'ultima e la più grave obbiezione che il CAGNETTO muove alla teoria ipofisaria, è la seguente: *Esistono neoplasie ipofisarie a tipo strumoso, ben provviste di cellule funzionanti, senza acromegalia.*

In verità se ci fosse dato realmente di imbatterci in voluminose strume dell' ipofisi non accompagnate da acromegalia, ciò sarebbe un argomento grave contro l' iperpituitarismo. Ma, sfortunatamente per gli oppositori, il materiale su cui poggia questa affermazione è assai scarso e si riduce ai casi di ZACK, KOLLARITS, HARBITZ, CREUTZFELD e ad un caso certamente molto interessante di CAGNETTO, nel quale egli potè constatare una leggiera iperplasia adenomatosa dell' ipofisi con numerose cellule cromofile in soggetto non acromegalico. E nonostante il ripetuto invito fatto dal CAGNETTO ad un lavoro di revisione in questo senso di tutti i tumori appartenenti ad individui non acromegalici, la letteratura non si è ancora arricchita, ch'io sappia, di nessuna osservazione di struma voluminosa funzionante senza acromegalia.

Esistono bensì numerosi casi di tumori dell' ipofisi senza acromegalia; ma si tratta per lo più di tumori eterologhi a carattere distruttivo; oppure di tumori paraipofisari, o che comunque non lesero profondamente l' ipofisi e decorsero senza acromegalia quali sono i casi già citati di ERDHEIM, ADDARI, PARODI, CAUSSADE e LAUBRY, CREUTZFELD, JOSEFSON, KOLLARITS, MINGAZZINI, WALTON e CHENEY. Questi però non possono essere portati contro la teoria del l' iper- bensì dell' ipo-pituitarismo.

Ma anche quando altri casi si verificassero di vera iperplasia a carattere funzionale senza acromegalia, si potrebbe osservare: 1° che la cromofilia non ci dà la esatta misura dell' ipersecrezione ipofisaria; 2° che l'esagerata funzione dell'ipofisi, pur essendo la causa dell' acromegalia, non sia in ogni organismo bastevole a crearla, senza una disposizione naturale organica che

prepari per così dire il terreno all'influenza nociva dell'iperfunzione ipofisaria; disposizione che sarebbe mancata nei casi in cui l'adenoma funzionante non sortì l'effetto dell'acromegalia. Basta pensare ai rapporti complessi dell'ipofisi colle altre ghiandole a secrezione interna, per comprendere come non sia possibile che alla stessa alterazione debba corrispondere in ogni organismo lo stesso effetto.

Non ogni struma della tiroide è accompagnata da morbo di Basedow. Nè si può dire che in ogni caso di morbo di Basedow il gozzo abbia sempre una struttura caratteristica. Pure nessuno dubita dell'importanza dello struma nella patogenesi del morbo di Basedow.

Tutte queste considerazioni io sono venuto svolgendo non già per sminuire il valore dei fatti importanti e interessantissimi che il Cagnetto ha segnalati; ma per dimostrare come nessuno di essi sia assolutamente inconciliabile colla teoria ipofisaria, intesa in senso lato, e come essi non siano sufficienti per negare all'ipofisi un'azione qualsiasi nella genesi dell'acromegalia. Si potrà bensì convenire che questi fatti non ci permettono più di accettare la teoria di Tamburini nello stretto senso letterale, che egli le ha dato; ma non ne intaccano così profondamente la sostanza, che essa debba venire abbandonata. Il concetto che una alterazione dell'ipofisi, sia pure semplicemente funzionale e non ancora ben determinata nella sua natura, stia a base dell'acromegalia, non è assolutamente incompatibile con nessuno dei fatti che la moderna critica vi ha sollevato contro.

*
* *

e) *Argomenti indiretti a favore della teoria ipofisaria.* — Ma altri argomenti indiretti contro la teoria ipofisaria si cercò di trarre dall'anatomia generale e della fisiopatologia dell'ipofisi.

Si è detto dagli oppositori che all'ipofisi non verrebbe conferita da questi studii una così alta dignità anatomo-fisiologica da fare ammettere che essa possa, in condizioni di perverti-

mento anatomico e funzionale, diventare la causa di tutto quel grandioso quadro di anomalia di sviluppo che è la sindrome acromegalica. E si portarono contro la teoria ipofisaria i lavori di anatomia comparata dello STERZI, dai quali risulterebbe che l' ipofisi è un organo in via di regressione, come già aveva affermato WIEDERSHEIM, il quale nell' ipofisi non scorgeva nulla più di un organo rudimentale: e si citarono come altrettante obbiezioni alla teoria ipofisaria le incertezze che esistono sulla importanza funzionale della ghiandola e sul suo compito specifico nell' economia animale; le contraddizioni che sembrano dividere gli sperimentatori sulla sua importanza vitale, considerandola taluni come organo indispensabile alla vita, altri invece come un organo la cui soppressione non produce disturbi notevoli all' organismo ed infine il fatto che l' esperimento non è ancora riuscito a produrre negli animali nulla di simile all'acromegalia.

Senonchè, qualunque possa essere l' importanza dei lavori di STERZI nel campo dell' anatomia sistematica, certo è che dal punto di vista filogenetico, nei mammiferi almeno, noi assistiamo a questo fatto: che mentre il lobo nervoso della ghiandola regredisce man mano che si sale nella scala zoologica, il lobo ghiandolare assume invece uno sviluppo sempre maggiore, con un comportamento che è precisamente l' opposto di quello degli organi rudimentari. Troppi sono poi i fatti e le prove che dimostrano l'alto valore funzionale di questa ghiandola, perchè essa possa venir considerata come un organo rudimentale, in via di regressione. Alla quale ipotesi contraddice anzitutto la sua struttura anatomica complessa di organo ghiandolare a secrezione interna, con cellule epiteliali funzionanti, assai altamente differenziate, variabili nei loro rapporti numerici nelle diverse età, e soggette a modificazioni profonde nei diversi stati fisiologici (gravidanza) e patologici (morbo di Basedow, cretinesimo, mixedema); di organo che cresce costantemente di volume fino al 30° anno e comincia a regredire solo dopo il 50°; che reagisce intensamente alle intossicazioni sperimentali e alle infezioni e

intossicazioni patologiche; che ha in fine una tale complessità e varietà di funzioni e di rapporti con altre ghiandole, quali difficilmente si potrebbero concepire in un organo rudimentale. Anche i risultati dell'ipofisiectomia sperimentale, se possono sembrare a prima vista contradditori, quando vengano considerati con acume critico, si dimostrano, come abbiamo visto, decisamente in favore, anzichè contro l' importanza vitale e l'alta dignità anatomica e funzionale della ghiandola.

Quanto poi all'obbiezione che non si è ancora riusciti a produrre sperimentalmente l' acromegalia, bisogna tener conto di alcuni fatti. E anzitutto che è molto dubbio se l' acromegalia esista nei cani. Poichè all' infuori di una osservazione di CUNNIGHAM che si riferisce ad un cane debole, indolente, che presentava al capo e agli arti modificazioni somatiche comparabili, secondo lui, a quelle che si osservano negli acromegalici e nel quale l'ipofisi sarebbe stata trovata all'autopsia assai vascolarizzata ed edematosa, non esistono, ch'io sappia, altri casi che autorizzino ad ammettere l' acromegalia degli animali. Perchè non credo che abbiano nulla a che fare coll' acromegalia alcune deformità delle membra di certi cani che presentano spiccato prognatismo, come i bull-dogs, alle quali recentemente il GALIPPE vorrebbe annettere qualche importanza; nè credo si possa ritenere come acromegalia sperimentale il complesso delle alterazioni somatiche provocate da MASAY negli animali, in seguito all'iniezione di sieri ipofisiotossici. In secondo luogo che, se è vero che gli esperimenti sugli animali non hanno riprodotto l'acromegalia, essi hanno però dimostrato in modo indubbio una azione ben manifesta della ghiandola sullo sviluppo e sul trofismo organico, ciò che ha per la patogenesi dell' acromegalia una importanza non indifferente. E qui dovrei ripetere i risultati interessantissimi dei lavori di CASELLI, ASCHNER, MASAY, ASCOLI e LEGNANI, GEMELLI, FICHERA, GAGLIO, PAULESCO, CUSHING, EXNER ecc. sui quali mi sono sufficientemente diffuso nel capitolo della fisiopatologia generale dell' ipofisi.

Ma per convincersi dell' importanza del tumore ipofisario

per la genesi dell'acromegalia, basta pensare alla frequenza con cui l'indagine anatomo-patologica ha dimostrato la presenza del tumore dell' ipofisi all'autopsia di individui acromegalici.

Furnivall nel 1898 sopra 49 casi di acromegalia, trovava che in 47 l' ipofisi era ingrandita.

Woods Hutchinson sopra 48 casi di acromegalia, ne trovava solo 4 senza tumore.

Modena, più recentemente, raccoglieva ben 75 casi di acromegalia dei quali solo 5 non avevano presentato tumore dell' ipofisi.

Sternberg infine, nella sua monografia sull'acromegalia, affermava che l' ipofisi in essa fu trovata sempre alterata.

Come si vede, il reperto del tumore ipofisario è troppo frequente, perchè esso possa essere considerato come una semplice coincidenza fortuita. Se poi pensiamo che l' acromegalia è una malattia estremamente rara e il tumore ipofisario è pure assai raro, dobbiamo convenire che la quasi costante concomitanza di queste due affezioni, acquista un' importanza grandissima per far ammettere che tra le due manifestazioni esista un nesso intimo di causalità. Il reperto del tumore ipofisario poi non è solo frequentissimo nell'acromegalia; ma così importante che nella maggior parte dei casi tutto il quadro morboso ne appare completamente dominato.

Voglio citare ancora come argomento indiretto in favore della teoria ipofisaria la moderna tendenza a ricercare la causa dell'acromegalia in un'anomalia congenita di formazione dell'apparato ipofisario; la quale tendenza sarebbe suffragata dalle ricerche di Levi e di Bianchini (persistenza del dotto craniofaringeo in crani di acromegalici, e di altri segni di arresto di sviluppo in casi di gigantismo) e sarebbe in armonia coll' esistenza di casi ereditari di acromegalia (Bonardi, Schwoner, Fränkel, Fräntzel, Schaeffer).

Finalmente non va dimenticato che in favore dell' iperpituitarismo depone anche la cattiva prova che ha fatto l'opoterapia ipofisaria nella cura dell'acromegalia. Thumin cita un caso in cui

la somministrazione di tabloidi di ipofisi ha peggiorato notevolmente le condizioni di un acromegalico; e risultati cattivi sono pure riferiti da Hunter, Fraenkel, Stadelmann.

*
* *

f) *Prove dirette della genesi ipofisaria dell'acromegalia.* — Ma se tutti questi fatti che sono venuto ricordando, possono costituire altrettanti argomenti di valore indiretto, spetta alla moderna chirurgia il merito di aver fornito la prova diretta della genesi ipofisaria dell'acromegalia, dimostrando di saper curare l'acromegalia con un intervento sull' ipofisi.

Il 14 Febbraio 1908 Hochenegg a Vienna operava con successo il primo caso di acromegalia coll' asportazione dell' ipofisi per via nasale. Questo caso, meglio di qualunque esperimento sugli animali, veniva a gettare una luce nuova sui rapporti tra acromegalia e tumori dell' ipofisi.

Si trattava di un caso di acromegalia in una donna di 31 anno, affatto tipico, sia per l' inizio con disturbi della mestruazione, come per il decorso progressivo con cefalee, disturbi visivi, aumento caratteristico di volume delle mani e dei piedi, ispessimento delle labbra, della lingua, del naso, prognatismo tipico con divaricamento dei denti, ingrandimento della sella turcica ecc.

Gli effetti dell'intervento operativo, èseguito secondo il metodo di Schloffer, furono sorprendenti ed inaspettati. Infatti, prescindendo dalla scomparsa delle cefalee e dal miglioramento delle condizioni psichiche e della vista, dovuti alla decompressione cerebrale e in tutto analoghi a quanto altri operatori avevano già constatato; ciò che ha colpito maggiormente l'attenzione del chirurgo e che costituisce un fatto nuovo interessantissimo, fu l' azione dell' atto operativo sui sintomi dell'acromegalia.

Già al V giorno dell'operazione — disse l' Hochenegg, riferendo il caso al 37° Congresso della Società tedesca di Chirurgia, la Pasqua del 1908 — *l'ammalata ci sorprese dicendoci che essa sentiva come se i denti si avvicinassero tra di loro e la mandibola si adattasse meglio alla mascella. Ed ogni dubbio scomparve quando, al X giorno, questo fatto potè essere constatato con la misurazione. Gli incisivi si erano così avvicinati, che l'a. poteva introdurre tra i due incisivi mediani soltanto l'un-*

ghia dell'indice, mentre prima vi penetrava colla punta del dito. Parallelamente s' andarono riducendo di volume la lingua e le labbra. Ma ciò che maggiormente ha colpito i medici che l' assistevano, fu la riduzione di volume delle mani e dei piedi. Ad ogni visita l'ammalata diceva che le sue mani ritornavano più piccole, che le dita si assottigliavano, che poteva far meglio il pugno ed i medici lo poterono constatare. Ugualmente andò per i piedi. Dovendo l'a. dopo un mese rimettere le sue scarpe per lasciar l'Ospedale, le trovò così grandi da dubitare persino che fossero le sue e dovette mettere tre paia di calze per poterle calzare; mentre quand'era venuta all'Ospedale, le andavano appena bene. Anche la fisionomia cambiò, come appare evidente dalle fotografie prese prima e dopo l' operazione, talmente, da non essere quasi più riconoscibile. Quando infatti il Prof. Hochenegg presentò l' operata ai medici della clinica medica e laringoiatrica che l' avevano vista prima, questi stentarono a riconoscerla.

Io ero ben lontano dall' immaginare, confessa lo stesso Hochenegg, che un cambiamento così rapido potesse verificarsi.

Quando l'ammalata fu rivista dallo Stumme nell'aprile *essa non aveva più nessun disturbo: la riduzione degli ingrossamenti acromegalici aveva progredito ulteriormente; erano scomparsi i peli, che negli ultimi mesi della malattia erano spuntati alle guancie e agli avambracci, ed era comparso invece un leggero grado di struma parenchimatosa molle della tiroide.*

L' esame istologico del tumore asportato dimostrò trattarsi di adenoma maligno dell' ipofisi.

Nel Dicembre dello stesso anno Hochenegg ripetè la stessa operazione in un secondo caso, collo stesso brillante risultato.

Si trattava ancora di una donna di 34 anni, la quale presentava il quadro tipico dell'acromegalia, datante da ben dieci anni e che presentava inoltre una speciale distrofia consistente in una crescita abnorme di peli sulla faccia interna delle coscie, lungo la linea alba e sul monte di Venere e di una leggiera pelurie alle labbra e alle guancie.

L'operazione fu eseguita il 2 dicembre, con lo stesso procedimento usato nel caso precedente, ed il risultato fu una completa conferma di quello ottenuto nel primo caso: scomparsa dei fenomeni di aumentata pressione endocranica, non solo, ma *riduzione degli ingrossamenti acromegalici e quasi totale scomparsa dei peli esuberanti. Delle misurazioni accurate furono prese da Exner, che studiò attentamente l'ammalata, dalle quali risulta:*

	Prima dell'operazione	Dopo l'operazione
circonferenza della mano	*cm. 22.5*	*21.—*
lunghezza del dito medio	*„ 10.2*	*9.—*
circonferenza del dito medio	*„ 7.2*	*6.8*
lunghezza del piede	*„ 27.5*	*25.—*
circonferenza dell' alluce	*„ 10.5*	*9.6*
altezza del labbro superiore	*„ 2.—*	*1.4*
„ „ „ inferiore	*„ 4.—*	*3.5*

Sebbene durante la sua degenza in Clinica l' a. fosse cresciuta di 5 chili, le dita delle mani e dei piedi si erano sensibilmente assottigliate. Ed anche qui si notò, dopo l'operazione, un maggiore sviluppo della tiroide.

Quando nel Maggio 1909 il Dott. Wurmbrand ricevè notizie dell'ammalata, seppe dal suo medico *che i fenomeni acromegalici erano andati sempre più riducendosi e la tiroide era ulteriormente ingrossata.*

Anche in questo caso si trattava di adenoma maligno.

“ Sulla base dei miei due casi guariti, noi siamo indubbiamente autorizzati, conclude Hochenegg, a considerare l' acromegalia come una conseguenza dei tumori dell' ipofisi e siamo in grado di curare l' acromegalia mediante l' asportazione totale o parziale del tumore ipofisario „.

Gli stessi fatti constatati da Hochenegg furono confermati, sebbene in misura forse più modesta, in altri tre casi appartenenti a Cushing, Kocher e v. Eiselsberg.

Il caso di Cushing si riferisce ad un uomo di 38 anni, operato di ipofisiectomia parziale per acromegalia nel Johns Hopkins Hospital di Baltimora il 25 Marzo 1909. Anche in questo, come nei casi di Hochenegg, non vi poteva esser dubbio sulla diagnosi di acromegalia.

L' inizio della malattia datava da 8 anni ed era cominciato con un ingrossamento lento e graduale del mascellare inferiore a cui parteciparono in seguito la testa nel suo complesso, le mani e i piedi. Delle misurazioni molto accurate prese prima dell' operazione, davano come circonferenza massima del dito medio cm. 8.5; lunghezza dei piedi cm. 26.5, circonferenza massima dell'alluce cm. 10.5. La mandibola non poteva combaciare con la mascella che fino ai secondi bicuspidi, da questo punto all' innanzi, l' arcata dentale inferiore protrudeva oltre la superiore di

1 cm. e l'escursione, nel senso della propulsione e della retrazione, era solo di 3 mm. La bocca poteva raggiungere un'apertura massima di 4 cm. e vi era notevole sensazione soggettiva di rigidità. Anche il naso era grosso e largo, le labbra ispessite, la lingua tumefatta, i denti divaricati, gli archi sopraorbitari sporgenti, lo sterno ingrossato ecc.

Operato il 25 Marzo 1909 di ipofisiectomia parziale, per via transfenoidale con resezione osteoplastica della parete anteriore del seno frontale (tracheotomia preventiva - posizione di Rose), 17 giorni dopo poteva esser dimesso guarito.

Una immediata sensazione soggettiva di benessere fece seguito all'operazione, con scomparsa completa della cefalea che persisteva da tanto tempo.

Le mani 17 giorni, dopo l'operazione, erano già diventate meno rigide; la pelle si poteva sollevare in pieghe come da molti anni non era possibile.

La circonferenza delle dita era diminuita di 1 - 1.5 mm.

Unico inconveniente dell'operazione la perdita dell'olfalto.

Dopo 10 settimane l'a. tornò a farsi vedere e si constatò che la sua fisionomia era completamente cambiata, come risulta chiaramente dalle fotografie.

L'apertura della bocca poteva farsi fino a cm. 4.5. I movimenti di propulsione e di retrazione della mandibola avevano una escursione di 4 mm. I denti sembravano meno distanziati. La circonferenza del cranio fu trovata uguale a cm. 60.5; ed altre piccole differenze si notarono colla misurazione delle mani e dei piedi.

Nel caso di Kocher, sebbene l'ammalata, una donna di 30 anni, morisse 25 giorni dopo l'operazione improvvisamente, quando già si alzava dal letto, si arrivò in tempo a constatare oltre la scomparsa dei fenomeni di compressione endocranica con regressione della papilla da stasi, *una notevole riduzione del volume delle mani e dei piedi,* confermata dalla madre dell'ammalata e dimostrata in parte dal fatto che l'ammalata poteva dopo l'operazione portare un anello che aveva dovuto smettere e che ora le entrava liberamente nel dito. Si notò pure *scomparsa delle parestesie* di cui l'a. soffriva alle mani ed ai piedi.

Finalmente si può far rientrare in questa categoria il caso che v. Eiselsberg comunicò recentemente al Congresso dell'A-

merican Surgical Association ad Atlantic City (Maggio 1910) sotto la denominazione di caso a tipo misto, dopo gli altri suoi due casi operati di acromegalia vera e propria, nei quali però l' operazione ebbe esito infausto.

In questo caso che porta il numero VI della serie dei casi operati da v. Eiselsberg, l'ammalato presentava cefalea e disturbi visivi (amaurosi dell' occhio sinistro con emianopsia a destra), ingrandimento della sella, constatato già da Curch a Chicago, prima che l'a. lasciasse l'America ecc.; ma non presentava i caratteristici ingrossamenti acromegalici, o almeno questi non furono rilevati.

Orbene in questo caso in seguito all' atto operativo, eseguito felicemente da v. Eiselsberg il 16 gennaio 1909 con asportazione totale di un grosso tumore che invadeva l' ipofisi, si rilevò (con grande sorpresa dei medici che lo curarono nella Clinica del prof. Strümpell, dove l'ammalato fu trasportato dopo l' operazione) che *le dita delle mani e l' avampiede erano diventati notevolmente più piccoli e ciò non solo per la scomparsa del grasso, ma per riduzione dello spessore dei tessuti. I piedi eran diventati di 3 cm. più corti delle scarpe che prima calzavano bene. I pantaloni di 4 cm. troppo lunghi. I guanti troppo larghi al polso e lunghi alle dita. Il cappello duro che prima era solito portare, gli scendeva fino alle orecchie. Il paziente che era stato per 2 anni impotente cominciò ad avere erezioni il mattino: l'intelligenza migliorò; non ebbe più traccia di sonnolenza.* Le condizioni visive soltanto rimasero invariate riguardo all' occhio amaurotico e subirono un leggerissimo miglioramento dal lato destro. Nel Marzo l'a. partì per Chicago dove fu rivisto da v. Eiselsberg nel Maggio successivo nelle stesse condizioni.

A proposito di questo caso v. Eiselberg ritiene che in esso si tratti della combinazione delle due forme acromegalica e adiposo-genitale, analogamente a quanto si riscontrò nel terzo caso di acromegalia operato da Kochenegg (Wurmbrand), in un caso osservato da Strümpell e in altri che questo autore avrebbe dimostrato esistere nella letteratura. Egli emette l'ipotesi che per la presenza del tumore alcune parti dell'ipofisi potessero essere irritate ed altre parti distrutte e propone che, per classificare questi casi, si abbandonino i termini di ipo- e di iperpituitarismo e si adotti quello più generico e comprensivo di dispituitarismo.

Per ciò, tutto sommato, noi possediamo ben cinque casi rigorosamente osservati, nei quali è stato possibile constatare una riduzione sensibile degli ingrossamenti acromegalici in seguito ad un intervento fortunato sull' ipofisi.

Ora ognun vede l' importanza grandissima di questi risultati operatori per l' interpretazione della patogenesi dell' acromegalia. Essi hanno un valore di gran lunga superiore a quello di qualunque esperimento sugli animali, perchè, mentre dell' esperimento hanno tutta l' esattezza scientifica, offrono in più queste particolari condizioni di essere stati ottenuti sull' uomo e in casi di acromegalia vera e propria.

Vero è che nell'apprezzamento di questi risultati, bisognerà andar cauti e guardarsi da conclusioni affrettate, specialmente ove si pensi come talora si possano avere anche affatto spontaneamente nel decorso dell' acromegalia, delle soste e delle singolari remissioni. STERNBERG, DENTI, SCHLESINGER, KOJEWNIKOFF videro scomparire o diminuire spontaneamente i disturbi visivi, la glicosuria, la polidipsia, i profusi sudori e in qualche caso persino ridursi i caratteristici ingrossamenti acromegalici, tutto ciò accompagnato talvolta da un tale miglioramento nello stato soggettivo generale, che l' ammalato, prima condannato all' impotenza, potè per un certo tempo ridiventare capace di lavorare. E MESSEDAGLIA parla ad dirittura di guarigione spontanea in uno dei suoi casi di acromegalia, in cui il paziente, uscito dalla clinica con grave astenia e con completa sindrome di diabete mellito, non solo si arrestò in fatto di progressione delle alterazioni delle estremità, ma vide scomparire la mellituria e tornare in tutto normali le urine e riprese le sue forze, così da potersi dare, come una volta, al suo faticoso mestiere di boscaiolo.

Certo una valutazione strettamente scientifica di questi esperimenti sull'uomo non sarà possibile che fra qualche anno, quando il decorso postoperativo degli individui operati sarà stato seguito per un periodo di tempo sufficientemente lungo.

Quello che intanto essi dimostrano all' evidenza si è che il tumore ipofisario nell' acromegalia non ha soltanto un valore

sintomatologico, ma un valore causale, che esso è veramente il cardine patogenetico della malattia ed è responsabile dei caratteristici ingrossamenti acromegalici non solo del capo, ma anche delle estremità.

*
* *

Concludendo dunque possiamo dire che, mentre da un lato nessuno dei fatti che si sono addotti contro la teoria ipofisaria si è dimostrato assolutamente inconciliabile con essa, esiste d'altra parte una ricca serie di fatti e di prove che le sono apertamente favorevoli.

Se però da questa affermazione generica vogliamo addentrarci in una analisi più minuta della natura intima di questa alterazione e del suo meccanismo d'azione nella produzione dell'acromegalia, noi ci troviamo di fronte a tali e tante difficoltà ed incognite, che un prudente riserbo s' impone.

Sebbene i casi clinici che ho sopra ricordati sembrino parlare decisamente in favore dell' iperpituitarismo, io credo che una distinzione netta, quale fu proposta da Cushing e da altri in malattie da iperpituitarismo (acromegalia e gigantismo) e malattie da ipopituitarismo (infantilismo e sindrome di Fröhlich), per quanto possa sembrare bella e seducente, sia ancora prematura e non sufficientemente giustificata.

Forse, pensando alla molteplicità e complessità di rapporti che legano tutte le ghiandole a secrezione interna in una intima solidarietà di funzione, appare più verosimile l' ipotesi di coloro (Delille, Münzer) i quali ritengono che la sindrome acromegalica non sia l' espressione soltanto di una lesione dell' ipofisi, ma di azioni e reazioni molteplici ed oscure che questa lesione eserciterebbe su tutto il sistema poliglandolare.

Meglio è arrestarci per ora al concetto un po' vago se si vuole e poco preciso di *dispituitarismo,* inteso nel senso di un aumento e di un pervertimento della secrezione ipofisaria a noi ancora non bene conosciuto.

Questo concetto di dispituitarismo, incluso già del resto nella

teoria di Tamburini, è quello che, nella sua indeterminatezza, meglio si presta a comprendere tutti i fatti; certo non è in aperto contrasto con nessuno di essi e si può, fino ad un certo punto, conciliare anche con la moderna teoria dell' endogenesi.

Io concludo quindi volentieri questa mia disamina delle teorie patogenetiche dell'acromegalia, ripetendo quella stessa affermazione a cui è giunto recentemente il Prof. Roncali in una sua lucida sintesi della questione: " che nell' acromegalia si tratti di iperfunzione associata a pervertimento della secrezione ipofisaria ".

Questa conclusione ha per la pratica chirurgica una importanza capitale.

Ne segue infatti come corollario: che in ogni caso sicuro di acromegalia l' intervento chirurgico non soltanto è giustificato, ma s' impone, come rispondente ad una precisa *indicatio causalis.*

§ 2.° **Distrofia adiposo-genitale** *(Sindrome ipofisaria di Fröhlich).* — Nella seduta del 12 Ottobre 1901 alla Società neurologica e psichiatrica di Vienna, il dott. Fröhlich, assistente del prof. Frankls-Hochwart, presentava, con la diagnosi di tumore dell' ipofisi, un ragazzo di 14 anni il quale, fin da due anni prima, era stato visitato all' ambulatorio del prof. Nothnagel perchè soffriva di vomito e di cefalea, senza che fosse possibile formulare un concetto diagnostico preciso. Il fatto che indusse la madre a ricorrere di nuovo ai medici, fu di aver visto che il figlio si era messo ad ingrassare rapidamente, in modo da impressionare. Contemporaneamente si era manifestata una grande debolezza visiva a carico dell'occhio sinistro, che passò poi anche al destro.

Accolto in clinica, l'ammalato fu sottoposto ad un esame accurato, dal quale risultò:

Atrofia del nervo ottico con amaurosi a sinistra; a destra reperto oftalmoscopico normale, visus uguale a $^5/_{20}$. Esisteva inoltre emianopsia temporale destra e più tardi anche a destra si manifestarono i segni di una leggiera neurite.

Ciò che più colpiva nell' ammalato, era la sua spiccata obesità: specialmente manifesta era l'abbondanza del pannicolo adiposo sottocutaneo nella regione delle mammelle e nelle parti inferiori dell' addome, dove il grasso era raccolto in veri cuscinetti adiposi. I genitali avevano carattere infantile e specialmente atrofici apparivano i testicoli, mentre il pene, pur essendo di sviluppo quasi normale, era come nascosto da due accumuli di grasso che davano l' impressione dei genitali femminili. Mancava ogni stimolo sessuale.

La pelle glabra, secca, in via di desquamazione, somigliava a quella dei mixedematosi, presentava pochi peli, appena visibili, al pube e alle ascelle; capelli scarsi e cadenti.

Dopo un diligente esame clinico dell' ammalato il Fröhlich giunse alla diagnosi di tumore dell' ipofisi. E la diagnosi fu confermata 6 anni dopo da v. Eiselsberg, che operò l'ammalato, di un tumore cistico della pituitaria.

Prima di sottoporsi all'atto operativo, l'a. aveva tentato una cura di tiroidina, notando da principio qualche miglioramento, specialmente per ciò che si riferiva alla cefalea e ai disturbi visivi, non all' obesità, che rimase immodificata. Ma poi la malattia aveva ripreso il suo andamento progressivo: ricomparvero la cefalea, il vomito, i disturbi visivi; il peso del corpo raggiunse i kg. 65,20; l' esame radiografico dimostrò usura della sella e del corpo dello sfenoide, così che la diagnosi già emessa 6 anni prima da Fröhlich, apparve assolutamente certa quando, il 20 Giugno 1907, il prof. v. Eiselsberg procedeva all' operazione, estirpando quanto potè di una voluminosa cisti dell'ipofisi, contenente qualche cucchiaio di liquido, che all' esame microscopico della parete, eseguito dallo Störk, risultò di natura carcinomatosa.

Dopo l' operazione, le condizioni soggettive dell' ammalato migliorarono notevolmente: scomparve la cefalea, migliorò la vista, il campo visivo si allargò di nuovo, e persino dall' occhio amaurotico si potè ottenere una leggiera reazione pupillare. *Ricomparvero le erezioni; spuntarono peli sul pube e alle ascelle: il peso del corpo diminuì in 6 settimane di 2 kg.*

Per informazioni orali date recentemente da v. Eiselsberg a Bychowski, sappiamo che il miglioramento persiste e che l' a. sta bene e può guadagnarsi la vita.

Questo caso, che il Fröhlich studiò con singolare acume clinico, a lui offerse lo spunto per richiamare, per la prima volta, l'attenzione dei medici sopra l'importanza che poteva avere una

obesità a rapido sviluppo, associata ad atrofia dei genitali e ad un' alterazione della cute sul tipo di quella dei mixedematosi, per la diagnosi di tumore ipofisario, in mancanza della classica sindrome acromegalica.

Ricercando nella letteratura, egli vide che il sintoma obesità spesso ricorre nelle storie cliniche dei tumori dell' ipofisi, senza che gli autori vi attribuiscano nessun significato speciale. In fatti noi troviamo tra le più antiche osservazioni di tumori dell' ipofisi, i casi di Mohr, in cui si parla di adiposità spiccata, di Ingermann, in cui si accenna ad un pannicolo adiposo enormemente sviluppato, di Gläser che si riferisce ad un uomo obeso, morto improvvisamente. Ed ancora i casi di Pechkranz, di un giovane di 17 anni con un corpo d'aspetto femminile, con un pene come quello di un bambino di 5 anni, testicoli piccoli, pelle completamente glabra, capelli radi, nel quale si riscontrò un grosso sarcoma angiomatodes dell'ipofisi; il caso di v. Hippel, in cui è segnalata una grande quantità di adipe nel sottocutaneo e nell' epiploon; quello assai interessante di Babinski, di una ragazza di 17 anni non ancora mestruata, estremamente obesa e con genitali d'aspetto infantile, nella quale si trovò all' autopsia un tumore epiteliale a tipo malpighiano, che occupava la sella turcica, inglobando il tuber cinereum e aderendo al corpo pituitario; infine i casi di Eisenlohr, Rath, Selke, Stewart, Boyce e Beadles, Mensinga, Sutherland, Gut, Iakubowsky ecc. nei quali si parla di adiposità o si accenna ad anomalie nella distribuzione dei peli, tutti anteriori all'osservazione di Fröhlich.

Questi, in base all'osservazione sua personale ed ai dati raccolti dalla letteratura, fu indotto ad ammettere che la pituitaria avesse un' azione diretta nella produzione dell' obesità, probabilmente per una alterazione della sua secrezione interna; ed espresse l'opinione che bastasse una polisarcia sviluppatasi rapidamente, specialmente se accompagnata da arresto di sviluppo della sfera genitale, o da quella particolare condizione della cute che abbiamo ricordato, per far sospettare la presenza di un tumore dell' ipofisi.

I tedeschi chiamarono *sindrome di Fröhlich* questo complesso sintomatico che Launois e Cléret, nella loro recente trattazione dell' argomento, designarono come *distrofia adiposo-genitale* o *Degeneratio adiposo-genitalis* (v. Eiselsberg) o *Disgenitalismus* (Bychowski).

Alla citata osservazione di Fröhlich, altre ne seguirono in cui l' importanza patogenetica della lesione della pituitaria apparve di una evidenza dimostrativa veramente singolare.

Berger in uno scolaro di 16 anni, venuto poi a morte nella clinica di Nothnagel, vide svilupparsi, contemporaneamente ad altri sintomi di tumore cerebrale, un' obesità di alto grado, che andava continuamente aumentando nonostante l' alimentazione scarsa e i vomiti frequenti: all' autopsia rinvenne un tumore epiteliale della regione ipofisaria.

Fuchs in un pastore di 30 anni, affetto da tumore ipofisario (diagnosticato, oltre che per altri sintomi, per un ingrandimento della sella turcica, con usura dei processi clinoidei posteriori, dimostrato all'esame radiografico), descrisse un'obesità di alto grado con crescita rapida del peso del corpo, che in pochi anni era salito da 60 a 74 kg.

Zak, descrivendo due casi di tumori, uno dell'ipofisi, l'altro della regione ipofisaria, rilevò nel primo, in una donna vicina alla menopausa, la comparsa di una spiccata obesità; e citò due casi analoghi di Gewinner e di Stolper.

In altri casi in cui questo sintoma non è chiaramente segnalato, si leggono frasi che lo lasciano sospettare, come nel caso di Rosenhaupt, in cui si trova nello stato presente " donna grassa, di colorito pallido "; nel caso di Cestan e Halberstadt, in cui si parla di un certo grado di pinguedine.

Il caso che parve quasi dare la dimostrazione sperimentale dell' importanza della lesione dell' ipofisi nella genesi della sindrome di Fröhlich, fu il caso di Madelung, nel quale fu vista comparire la tipica sindrome adiposo-genitale in seguito a una ferita accidentale d'arma da fuoco, come se si fosse trattato di una lesione prodotta artificialmente in un esperimento scientifico. Ecco in breve come si svolsero le cose in questo caso.

Una bambina di 6 anni, a sviluppo completamente normale, che non era stata mai ammalata, riceve alla testa un colpo di fucile Flobert, sparatole da un ragazzo, alla distanza di una diecina di passi. Il proiettile, del calibro di 9 mm., si andò a conficcare direttamente nella sella turcica, un po' a sinistra del piano sagittale, così da dovere necessariamente ledere l'ipofisi o il suo peduncolo. Il tragitto del proiettile in 10 giorni era già cicatrizzato. La bambina, che era rimasta per qualche giorno in istato comatoso, con perdita completa della coscienza, strabismo binoculare, incontinenza degli sfinteri ecc., verso l'ottavo giorno cominciò a risvegliarsi e a riprendersi. Allora si andò delineando una paresi del braccio destro e una paralisi incompleta dei muscoli della gamba destra, aumaurosi all'occhio destro e uno stato di debolezza generale con apatia e cefalee frequenti. Ma ciò che più colpì i parenti, fu che, poco dopo la ferita riportata, la bambina cominciò a ingrassare in modo impressionante. Quando tre anni dopo l'A. esaminò l'ammalata, essa era alta appena m. 1.24, mentre pesava 42 kg., quasi il doppio del peso medio di una bambina normale della sua età e della sua statura e presentava le forme profondamente alterate per l'eccessivo sviluppo del tessuto adiposo.

Ma furono specialmente i casi operati da Schloffer, da v. Eiselsberg, da Hildebrandt, ecc., quelli che maggiormente contribuirono a chiarire la patogenesi ipofisaria della distrofia adiposo-genitale.

Uno di questi, il primo dei tre operati da v. Eiselsberg, è quello che aveva servito per la comunicazione di Fröhlich ed è stato già riferito in principio. Gli altri meritano di essere conosciuti nei loro particolari.

Il primo caso è quello di Schloffer, che fu anche il primo caso di ipofisiectomia riferito nella letteratura (16 Marzo 1907).

Si trattava di un uomo di anni 30 il quale, oltre a cefalee intense, dolorosissime, ad accessi, accompagnate da vertigini, ronzio, talora da vomito, con emianopsia bitemporale e riduzione considerevole del visus ($^6/_9$ a destra, $^6/_{12}$ a sinistra) con notevole ampliamento della sella turcica ecc., presentava spiccatissimi sintomi di alterato trofismo. Fin dall'inizio dei suoi disturbi, cominciarono a cadergli i capelli, poi i peli delle altre parti del corpo, così che il petto e le ascelle rimasero completamente glabri e i peli della barba assai radi. Meno colpiti furono i peli del pube. L'ammalato aveva aspetto infantile, testicoli piccoli; diminuzione progressiva

della potentia coeundi fino a completa assenza dell' erezione. Egli stesso aveva assistito alla progressiva atrofia de' suoi testicoli. L' operazione fu eseguita dallo SCHLOFFER il 16 Marzo 1907.

Sorvolando sui particolari dell'operazione, dirò che il tumore fu asportato per spezzettamento soltanto in parte.

Il decorso postoperativo, sebbene disturbato dalla complicazione di una erisipela della faccia, fu buono. Le cefalee scomparvero completamente e, ciò che più interessa per il nostro argomento, *i peli cominciarono a crescere così che più tardi, là dove prima erano solo pochi peluzzi, ricomparve una barba fitta.*

L' ammalato stava bene, camminava, aveva buon appetito, sonni regolari quando, due mesi circa dopo l' operazione, cominciarono a ricomparire le cefalee, i caratteri della pelle si fecero simili a quelli del mixedema o della ittiosi di grado leggero. *Dopo due mesi, le condizioni dei peli erano tornate quelle di prima dell' operazione.*

La morte sopraggiunse 2 mesi e mezzo dopo l' operazione e l' autopsia dimostrò che il tumore, che era stato valutato di un volume inferiore al suo reale, esisteva ancora per una parte assai maggiore di quella che l'A. credeva di aver lasciato. Il tumore, nella parte che era sfuggita all'operatore, si era sviluppato fuori della sella turcica verso la base dell'encefalo e si spingeva a guisa di zaffo verso i lobi frontali provocando un idrocefalo cronico dei ventricoli laterali, per compressione sul foro di Monro e sul ginocchio del corpo calloso.

Degli altri casi operati da v. EISELSBERG, il primo è riferito brevemente così:

Giovane di 27 anni, affetto da violenti cefalee accessionali, accompagnate da disturbi psichici, diminuzione del visus, emianopsia bitemporale e strabismo divergente, con usura del corpo dello sfenoide, dimostrata all'esame radiografico, il quale presentava un'obesità di alto grado, con assenza completa dei peli, atrofia dei testicoli, mancanza di ogni appetito sessuale e di erezioni.

Operato il 20 Dicembre 1907 di un angiosarcoma dell'ipofisi, migliorò notevolmente, in seguito all'operazione, in tutto, fuorchè nei disturbi visivi, *ed anche il peso del corpo diminuì.*

L' altro caso di v. EISELSBERG, è riferito diffusamente da BYCHOWSKI:

Si tratta di una ragazza di 17 anni la quale da due anni soffriva di cefalee, accompagnate da vomito e da diminuzione del visus ($^1/_3$ a de-

stra) con emianopsia bitemporale. Nulla v' era nell' ammalata che ricordasse l'aspetto degli acromegalici, i piedi e le mani anzi erano piuttosto piccoli; il pannicolo adiposo invece abnormemente sviluppato al collo, al ventre, alle mammelle, contrastante con l' aspetto e la bassa statura dell' ammalata (m. 1.32). Questa eccessiva corpulenza si era sviluppata rapidamente l' anno prima. Mancavano inoltre i peli alle ascelle ed erano scarsi al monte di Venere. Le mestruazioni non erano ancora comparse al 17° anno d'età, mentre nelle sorelle maggiori e minori erano comparse a 13 anni. Anche l' esame ginecologico, fatto in narcosi, dimostrò uno stato infantile dei genitali.

Fu su questi sintomi distrofici, unitamente ai dati dell' esame radiografico, che si potè porre la diagnosi di tumore dell'ipofisi, diagnosi che fu confermata il 12 Dicembre 1908, al tavolo operatorio, da v. Eiselsberg il quale riscontrò la presenza di un tumore cistico benigno, che potè escidere quasi totalmente. Nonostante una meningite, felicemente superata, che complicò il decorso post'operativo, dopo due mesi e mezzo l'a. poteva essere dimessa guarita. Il vomito e le cefalee erano scomparse; migliorate le condizioni dell' apparato visivo e dello stato generale. Due mesi dopo l'operazione, l' a. mentre ancora si trovava in Clinica *ebbe per la prima volta le mestruazioni che continuarono poi regolarmente.*

Nel caso di Hildebrandt, citato da Eiselsberg, bastò porre un drenaggio per svuotare la cisti senza asportarla, per ottenere *la retrocessione dei sintomi distrofici.*

Numerosi altri casi di infantilismo e di adiposità furono riferiti nella letteratura, tra i quali cito quelli di Biro, Finkelberg, Hausalter e Lucien, Church, Zöllner, Bregmann e Steinhaus, Launois e Cléret, Gaillard e Millian, Erdheim, Bartels, Babinski-Onanoff, Cestan e Halberstadt, Erdheim e Götzl, Creutzfeld, Kon ecc.; ed infine i casi di infantilismo ipofisario senza adiposità di cui descrissero esemplari Raymond, Cushing, Vigouroux e Delmas, Nazari ed altri e nei quali furono trovati tumori vari dell'ipofisi, carcinomi, tumori fibrosi con calcificazione, cisti, lesioni tubercolari.

*
* *

Prima di entrare a discutere della patogenesi della distrofia adiposo-genitale, è il caso di domandarci, trattandosi di una sindrome nuova non accolta nei trattati, se questo complesso sintomatico che abbiamo ricordato, abbia veramente diritto di essere considerato come una sindrome ipofisaria a sè; tanto più che alcuni, come Bartels, negano ogni rapporto di causalità tra tumore ipofisario e sindrome adiposo-genitale.

Poichè non basta la dimostrazione della concomitanza del tumore ipofisario con l'obesità, per affermare che un nesso causale veramente esista tra l'uno e l'altra; e neppure a me sembra che basti la dimostrazione della comparsa contemporanea dell'obesità col tumore, ciò che è estremamente difficile da sorprendersi, trattandosi di tumori che spesso decorrono latenti e si scoprono solo accidentalmente all'autopsia.

L'obesità in fatti, anche quando si manifestasse contemporaneamente ai sintomi del tumore, potrebbe dipendere anzichè dall'alterazione dell'ipofisi, da altre condizioni, quali la debolezza generale, la sonnolenza, la cecità ecc. che di solito accompagnano il tumore ipofisario, portando con sè una limitazione di movimenti e di attività, e sono altrettante cause di obesità; oppure potrebbe essere una coincidenza fortuita, dovuta ad altri momenti causali svariatissimi, come una disposizione congenita, un eccesso di nutrizione, la contemporanea alterazione di altre ghiandole, la menopausa, l'allattamento, lunghe convalescenze ecc.

Tanto più legittimo è il riserbo, in quanto noi sappiamo che l'obesità d'origine ipofisaria non offre caratteri speciali che la facciano distinguere clinicamente da altre forme di obesità che possono riscontrarsi per esempio nella paralisi generale, o nel rammollimento cerebrale, o accompagnare l'idrocefalo (Goldstein), i tumori di altre parti dell'encefalo, come i tumori dei corpi quadrigemini (Nothnagel), quelli del cervelletto (Müller e Bergmann) e sopratutto quelli della ghiandola pineale, come hanno dimostrato recentemente i lavori di Marburg.

Certo è però che il numero cospicuo di casi che in breve tempo si sono osservati e il valore dimostrativo di alcuni di essi, come per esempio del caso di MADELUNG, che potrebbe equivalere ad un esperimento di fisiopatologia fatto sull'uomo, e più ancora i risultati ottenuti nei casi di adiposità di origine ipofisaria operati (specialmente notevoli quelli di v. EISELBERG) nei quali si assistette, in seguito ad un intervento fortunato sull' ipofisi alla regressione e alla scomparsa dei fenomeni distrofici caratteristici di questa sindrome, sono altrettanti argomenti di valore indiscutibile per la genesi ipofisaria di questa speciale sindrome distrofica.

S' aggiunga che nei pochissimi casi di adiposi dolorosa, o malattia di DERCUM, di cui possediamo l'autopsia (secondo la statistica di ARTHUR WEISS, sopra 26 casi l' autopsia sarebbe stata fatta solo in 4), furono, con notevole frequenza, riscontrate delle lesioni ipofisarie, che potrebbero essere la causa dell' adiposi: una degenerazione gliomatosa della ghiandola nel caso di BURR, un carcinoma dell' ipofisi nel caso di DERCUM e CARTHY, una ipertrofia con fatti di sclerosi nel caso di GUILLIANI e ALIQUIER.

Nulla d'altra parte ripugna ad ammettere l'esistenza di una obesità di origine ipofisaria. Essa troverebbe la sua analogia nelle altre forme di obesità d'origine ghiandolare o, come si suol dire, di obesità endogena e specialmente in quelle di origine tiroidea e sopratutto genitale (TANDLER e GROSZ), che hanno la loro sanzione oltre che nell'esperienza clinica, anche nella prova di laboratorio e persino nella pratica industriale dell'allevamento del bestiame. Che se poi si volesse accedere alle nuovissime idee di TOLDT, del resto affatto teoriche, sull' adipogenesi come secrezione interna fisiologica, secondo le quali idee l'obesità non si dovrebbe più considerare come un semplice deposito di grasso, ma come il risultato di una iperattività funzionale delle cellule adipose e come l' espressione dell' energia reattiva di dette cellule a determinati stimoli, facilmente si comprenderebbe come la disturbata secrezione interna dell' ipofisi possa determinare l' obesità, specie se si tenga conto della connessione sinergica che

molti autori ammettono, di tutte le ghiandole a secrezione interna in un unico sistema funzionale.

Ma l'argomento principe in favore della genesi ipofisaria della distrofia adiposo-genitale, è stato fornito dall'esperimento, che ha saputo riprodurre negli animali il quadro tipico della distrofia adiposo-genitale mediante lesioni chirurgiche dell'ipofisi. Io non starò a ripetere gli interessantissimi risultati ottenuti in questo senso specialmente da Cushing, da Paulesco, da Ascoli e Legnani ecc., per i quali rimando al capitolo della fisiopatologia, nel quale essi sono stati diffusamente esposti.

Sono questi risultati dell'esperimento che insieme a quelli della chirurgia operativa, ci tolgono ogni dubbio sulla legittimità di considerare la distrofia adiposo-genitale descritta da Fröhlich, come una vera sindrome ipofisaria.

*
* *

Ora sarebbe interessante di poter conoscere un po' più da vicino, quale sia precisamente il meccanismo d'azione dell'ipofisi nella distrofia adiposo-genitale.

Fu detto che, come l'acromegalia appartiene alle manifestazioni cliniche dell'iperpituitarismo, così la sindrome di Fröhlich sarebbe legata ad ipopituitarismo. Ma ho già osservato come questa formola, troppo semplice e schematica, non possa essere accettata, per il fatto che l'acromegalia e la sindrome di Fröhlich possono trovarsi associate nello stesso individuo, come dimostrano i casi di Strümpell, Stolper, Wadsworth, Kon, Löwenstein ecc., e come ha affermato recentissimamente, in un lavoro d'indole anatomopatologica, Wurmbrand.

Le recenti ricerche di Exner poi parlerebbero piuttosto a favore di un aumento anzichè di una diminuzione della secrezione ipofisaria nella genesi dell'adiposità. L'Exner infatti riferisce di aver fatto, in collaborazione con Gsmeidler, undici esperimenti di trapianto di ipofisi, di cui 9 riuscirono positivi e di aver visto gli animali nei quali il trapianto era stato fatto, crescere più rapidamente degli animali controllo e ingrassare note-

volmente. L'autore credette di poter affermare che l'ipofisi impiantata, che presto degenera, per un certo tempo viva e funzioni; per cui l'ingrassamento degli animali, sarebbe verosimilmente da attribuire ad ipersecrezione ipofisaria.

Marburg ha emesso l'ipotesi che nella genesi dell'obesità avesse importanza la speciale natura del tumore. Avendo osservato che di solito i casi di adiposità sono accompagnati da tumori di origine embrionale, come i tumori del dotto ipofisario e che in qualche caso di teratomi di altre regioni del cervello può comparire l'adiposità, pensò che il momento etiologico di questa fosse da ricercare nella speciale natura congenita del tessuto che costituisce il tumore. Ma contro l'ipotesi di Marburg, basta ricordare che, a differenza di quanto sappiamo avvenire nell'acromegalia, dove il tumore è rappresentato quasi costantemente da un adenoma, nella distrofia adiposo-genitale furono riscontrate le lesioni più svariate ed antagoniste della pituitaria: ipertrofia, atrofia, sclerosi, adenoma, sarcoma, carcinoma, endotelioma; non solo, ma mentre in qualche caso la ghiandola fu trovata invasa dal tumore che la distruggeva o la sostituiva parzialmente o totalmente, in altri casi essa fu trovata intatta o quasi, sia macro- che microscopicamente.

Per queste ragioni si cominciò a pensare che l'adiposità non dipendesse tanto dal tumore in sè, quanto dalla sua situazione alla base del cranio. L'Erdheim, in seguito all'esame critico della letteratura ed allo studio di alcuni casi personali, si formò la convinzione che i sintomi distrofici e specialmente l'obesità che accompagnano i tumori ipofisari, non dipendano da una alterazione qualsiasi della secrezione ghiandolare; ma piuttosto dall'influenza (eccitazione o paralisi) che il tumore esercita sopra qualche parte non ancora ben conosciuta della base del cervello. Egli osservò da quei tumori che si accompagnano ad adiposità sono di solito quelli che protrudono fuori della sella turcica, invadono la base del cervello o comunque la comprimono e più frequentemente si tratta di tumori del dotto ipofisario, che neppure provengono dall'ipofisi propriamente detta, ma hanno

sede nell'infundibulum o nelle sue adiacenze e lasciano l'ipofisi intatta. Studiando bene tutti i casi con autopsia registrati nella letteratura, egli vide che in moltissimi si avverano le condizioni sopraccennate. Sono questi i casi di Mohr, v. Hippel, Gläser, Boyce e Beadles, Pechkranz, Stewart, Eisenlohr, Rath, Ingermann, Cestan e Halberstadt, Babinsky, Selke, Strümpell, Zak, Burr, Carthy e Dercum, Creutzfeld, Zöllner, Bregmann e Steinhaus e i casi recentissimi di Fischer di adiposità in seguito a tumori comprimenti l' ipofisi (lipoma dell'infundibolo, tumore cistico del cervelletto, glioma del pavimento del III ventricolo con idrocefalo) e così pure i casi operati da v. Eiselsberg e da Schloffer, nei quali tutti il tumore non soltanto spingeva più o meno in alto il diaframma della sella, ma si sviluppava per un buon tratto fuori di essa nella cavità cranica. Anche l'osservazione di Madelung non è contraria a questa spiegazione, perchè non si può escludere che la lesione anzichè essere circoscritta esattamente all'ipofisi si estendesse alla regione circostante della base del cervello.

Tra i casi personali dell' A. uno è di un tumore del dotto ipofisario che occupava la base del cervello e faceva pressione sul pavimento del III ventricolo, mentre l' ipofisi era intatta, gli altri sono due casi di adenocarcinoma che comprimevano la base del cervello.

Il rapporto tra adiposità e lesione della base, afferma Erdheim, si può ritenere costante, nel senso che tutte le volte che in un tumore ipofisario c'è obesità, il tumore comprime la base del cervello. Non è egualmente vera la proposizione inversa. Anche quando esista acromegalia, basta che il tumore invada o comprima la base del cervello, come ha dimostrato Strümpell, perchè compaia pure l' adiposità. Sembra quindi verosimile che nei tumori ipofisari, con o senza acromegalia, l'adiposità non sia da riferire a difettosa funzione ipofisaria nè ad iperpituitarismo; ma a ciò che una zona a noi sconosciuta della base del cervello è compressa (lesa o eccitata) dal tumore.

Riprendendo in esame gli stessi casi della letteratura e

sulla scorta di alcuni reperti personali, il Fischer è tornato recentemente sulla questione ed ha modificato alquanto le vedute di Erdheim, venendo alla conclusione che la causa delle alterazioni della sfera genitale e della produzione dell' obesità non è dovuta ad alcuna compressione sulla base del cervello, bensì a compressione del lobo nervoso della ghiandola stessa.

In verità l' ipotesi di Fischer si accorderebbe con tutti i fatti che si conoscono nella letteratura ; ma noi sappiamo ancora così poco sulla struttura e sulla funzione del lobo nervoso, che non possiamo a meno di rimanere esitanti prima di accettare questa spiegazione.

Come si vede, anche qui, come in tutto quanto concerne la pituitaria, noi ci aggiriamo in un mare di oscurità e di incertezze, per cui è ragionevole il dubbio ed il riserbo s'impone.

Per ciò, fin tanto che la clinica e il laboratorio non avranno portato un po' più di luce su questo argomento, noi dobbiamo limitarci a riconoscere nella distrofia adiposo-genitale una sindrome ipofisaria, sul cui meccanismo intimo di produzione non siamo ancora sufficientemente illuminati.

§ 3.° **Cachessia opofiseopriva.** — Secondo Marburg, si dovrebbero distinguere rispetto all' ipofisi tre condizioni : di iperpituitarismo, di ipopituitarismo e di apituitarismo ; come alle prime due corrisponderebbero l'acromegalia e l' atrofia adiposogenitale, all'apituitarismo corrisponderebbe la cachessia ipofiseopriva.

Negli animali, gli esperimenti di Cushing, d' accordo con quelli di Paulesco, dimostrarono che uno stato di apituitarismo dovuto alla asportazione dell'ipofisi, conduce inevitabilmente alla morte dell'animale, con un complesso sintomatico peculiare di cachessia ipofiseopriva. Ma in clinica, essa è segnalata assai raramente, nei casi di tumori ipofisari, come un fatto eccezionale.

Esiste nella letteratura un caso di Köster di una donna di 36 anni, affetta da tumore dell'ipofisi, profondamente cachettica, che pesava kg. 29 $^{1}/_{2}$; uno di Formaneck nel quale, insieme ad

un arresto generale di sviluppo somatico e psichico, fu rilevato uno speciale stato di marasmo; un altro di CAUSSADE e LAUBRY in un vecchio quasi ottantenne, con sarcoma dell'ipofisi senza acromegalia, che decorse con profonda cachessia. Al quale proposito, ricordo come AGOSTINI affermi che la cachessia nell'uomo si osserva nei casi di tumori maligni che si sviluppano in individui vecchi, assumendo un andamento rapido che conduce alla cachessia anzichè all'acromegalia. Ma a questa affermazione contraddice l'osservazione di MESSEDAGLIA di una bambina di appena 9 anni, affetta da sarcoma dell'ipofisi a rapida evoluzione, la quale venne a morte nello stato della più profonda cachessia.

Qualche altro caso si riscontra nella letteratura in cui un particolare stato cachettico fu segnalato in concomitanza di tumori ipofisari, accompagnato da atrofia dei genitali, o come esito di una leggiera adiposità iniziale (FINKELNBURG, NAZARI, RATH).

Ricordo in fine come, secondo TAMBURINI, la cachessia ipofisaria corrisponderebbe alla seconda fase della evoluzione normale del quadro del tumore ipofisario e dell'acromegalia.

Se questi casi di cachessia che furono, affatto eccezionalmente, riscontrati in concomitanza con lesioni distruttive dell'ipofisi, siano realmente da ascriversi alla mancata secrezione ipofisaria e se il quadro che CUSHING ha descritto negli animali corrisponda veramente ad uno stato di cachessia ipofiseopriva analogo alla cachessia strumipriva, sarebbe per ora azzardato affermare, dato il numero troppo scarso di osservazioni cliniche e di esperimenti.

§ 4.° **Glicosuria ipofisaria.** — Che si possa avere glicosuria tra le manifestazioni dei tumori ipofisari, risulta da numerose osservazioni cliniche.

ROSENTHAL (1872) fu il primo che, avendo osservato in un ammalato di sarcoma dell'ipofisi la comparsa improvvisa di una sindrome completa di diabete mellito, durata fino a pochi giorni prima della morte, richiamò l'attenzione dei patologi sulla coincidenza da lui rilevata e tentò di darne la spiegazione ammet-

tendo che il tumore ipofisario avesse, in via secondaria, indotto nel pavimento del IV ventricolo, in corrispondenza del centro di Claude Bernard, delle modificazioni di natura probabilmente circolatoria, che fossero la causa del diabete.

Le osservazioni successive di Rath, Hansemann, Stadelmann, Naunyn, Pineles, Borchhardt, Loeb ecc. confermarono la coincidenza del tumore ipofisario con la presenza di zucchero nelle urine. Gli autori però non sono tutti d' accordo sul valore da attribuirsi a questa manifestazione, che taluni considerano una pura e semplice coincidenza, mentre altri la vorrebbero elevata a dignità di sintoma di tumore ipofisario.

Una delle questioni più oscure e più dibattute è quella della genesi della glicosuria ipofisaria.

E anzitutto ci si deve porre la questione, se si possa veramente parlare di una glicosuria ipofisaria, come si parla di glicosuria pancreatica od epatica, nel senso cioè che esista un rapporto da causa ad effetto tra la lesione dell' ipofisi e la comparsa dello zucchero nelle urine; o se non siano invece altri momenti patogenetici concomitanti alla lesione ipofisaria, quelli che sostengono la glicosuria. Il dubbio appare tanto più giustificato, quando si ricordino gli studi di Dallemagne, Hansemann, Stadelmann, Franchini ecc. i quali riscontrarono, in casi di glicosuria cosidetta ipofisaria, alterazioni del pancreas capaci di sostenere per se stesse la glicosuria; quelli di Messedaglia e Baratozzi che tendono ad attribuire la glicosuria degli acromegalici ad una insufficienza della funzione epatica e infine le teorie di Lorand, Delille, Eppinger, secondo le quali, data la solidarietà funzionale che collegherebbe in un unico sistema (poliglandolare di Delille) l'ipofisi, la tiroide, il timo, le ghiandole sessuali, il pancreas ecc., la glicosuria ipofisaria sarebbe la manifestazione dell' alterata secrezione, non di una sola, ma di tutto il sistema delle ghiandole sanguigne.

I sostenitori dell' origine ipofisaria dalla glicosuria, quelli

cioè che attribuiscono alla lesione ipofisaria il valore di causa determinante della comparsa di zucchero nelle orine, si possono dividere in due categorie: quelli che sostengono l' origine diretta della glicosuria dall'alterata secrezione interna della ghiandola e quelli che ritengono che la glicosuria derivi indirettamente dal tumore ipofisario, per un perturbamento che esso produrrebbe nei centri glicogenetici, in seguito alla compressione esercitata sulle parti circostanti della base del cervello.

La prima di queste due ipotesi mancava, fino a poco tempo fa, di ogni base sperimentale. Recentemente il Borchardt, come abbiamo già detto nel capitolo della fisiologia, avendo visto in seguito a iniezioni sottocutanee di estratto ipofisario, comparire nei conigli una tenue e passeggiera glicosuria, credette di aver risolto sperimentalmente la questione della glicosuria da iperfunzione dell' ipofisi. Ma il Mocchi, ripetendo gli stessi esperimenti, vide che bastava tenere gli animali digiuni, perchè la glicosuria non comparisse. Ora, a parte la enorme distanza che intercede tra queste leggiere e transitorie glicosurie sperimentali e le forme gravi e persistenti che si osservano negli ammalati di lesioni ipofisarie, non mi sembra che questi pochi dati sperimentali possano autorizzare a parlare di glicosuria da iperfunzione ipofisaria. L' ideale sarebbe, per lo studio sperimentale della questione, che noi riuscissimo a isolare degli ormoni, i quali potessero portare la ghiandola in uno stato di iperattività per cui producesse un eccesso di secreto; perchè il metodo delle iniezioni di estratti di ghiandole non permette di riprodurre le condizioni fisiologiche dell' ipersecrezione ed è assai imperfetto.

La seconda ipotesi, quella cioè che attribuisce la glicosuria ad alterazioni prodotte in via secondaria dalla compressione del tumore dell' ipoflsi sulle parti vicine, sostenuta dal Loeb e confermata da Launois e Roy, ha incontrato il favore dei più e ha trovato la sua base sperimentale nelle esperienze del Caselli.

Il Caselli infatti, il quale, sia detto incidentalmente, fu il primo che segnalò il reperto della glicosuria di origine ipofisaria negli animali ipofisiectomizzati, in seguito alle sue espe-

rienze di estirpazione parziale del lobo posteriore, avendo osservato come fosse impossibile l'asportazione dell'ipofisi senza ledere il tuber cinereum, fu indotto ad ammettere in questo l'esistenza di un centro speciale la cui lesione darebbe luogo alla glicosuria.

Il Loeb, rivedendo le storie di tutti i casi di acromegalia conosciuti, potè stabilire che non esisteva nella letteratura nessun esempio di acromegalia con diabete, che non avesse presentato contemporaneamente anche aumento di volume dell'ipofisi. Specialmente dimostrativi per l'ipotesi di Loeb a me sembrano i due casi di Strümpell e di Finzi nei quali si assistette a questo fatto: che, aumentando il volume dell'ipofisi, compariva nell'orina lo zucchero, il quale poi scompariva col ridursi del volume dell'organo.

Ed ancora più eloquente è il caso di Saemish, di angiosarcoma dell'ipofisi, nel quale i disturbi visivi che l'accompagnavano, le cefalee ecc., comparivano e scomparivano periodicamente e insieme si aveva la periodica comparsa e scomparsa della glicosuria.

Se questa del Loeb sia l'esatta spiegazione della patogenesi della glicosuria ipofisaria, è difficile affermare; certo essa è quella che oggigiorno raccoglie le maggiori simpatie.

Cap. IV.

ANATOMIA PATOLOGICA

Malformazioni congenite.

Lo studio delle malformazioni congenite dell'apparato ipofisario ha acquistato maggior importanza per l' anatomia patologica, dopo che le ricerche di Levi dimostrarono la persistenza del canale cranio-faringeo in crani di acromegalici e quelle di Erdheim la possibilità che tumori ipofisari si sviluppino non soltanto dai residui intraipofisari del dotto ipofisario, ma anche da germi aberranti di tessuto ipofisario sparsi lungo il decorso del canale cranio-faringeo.

Abbiamo già visto come il canale cranio-faringeo, che sta a rappresentare nell' adulto la persistenza del dotto ipofisario dell'embrione, sia una formazione costante in alcune specie di animali e frequente in altre. Ora dobbiamo studiare la sua persistenza nell' uomo.

Già Rathke, fin dal 1839, fa menzione di un cranio di neonato idrocefalico, descritto da Klinkosch, nel quale esisteva una fessura congenita del corpo dello sfenoide, attraverso la quale la dura madre mandava un diverticolo, sotto forma di sacco, che protrudeva in corrispondenza della volta del faringe e conteneva l' ipofisi. Questa poi era cava, ripiena di liquido, e la sua cavità comunicava direttamente col terzo ventricolo.

Un caso analogo è quello di Luschka, nel quale il corpo

dello sfenoide era attraversato da un diverticolo fibroso cavo, entro il quale si spingeva uno zaffo di tessuto molle, rossiccio, che presentava i caratteri del lobo anteriore dell' ipofisi, con nuclei e cellule epiteliali sparse in uno stroma connettivo, attraversato da finissimi capillari.

Landzert fece uno studio diligente sopra 100 crani di bambini neonati, e vide che generalmente è possibile, sopra sezioni sagittali del corpo dello sfenoide, mettere in evidenza la presenza di un prolungamento del connettivo sottodurale, che si spinge dentro il corpo dello sfenoide fino verso la metà del suo spessore. Qualche volta (10 volte su 100) questo prolungamento connettivo si può seguire attraverso tutto lo spessore dello sfenoide e allora lo si vede costituire una connessione connettivale ininterrotta, tra la dura e il rivestimento connettivo esterno della base del cranio. Le ricerche di Landzert furono confermate da Romiti, il quale trovò pure residui del dotto ipofisario in feti umani nell'identica percentuale e li vide anche, in modo assai manifesto nel cranio di una bambina di cinque anni. Anche secondo Krause e Kollmann nel 10 $^0/_0$ dei feti e dei neonati, il pavimento della sella turcica si vede attraversato da un breve canalicolo, che contiene qualche esile filuzzo arterioso o venoso, o qualche propaggine della dura; secondo Le Double, citato da Rauber, nel 9 $^0/_0$ dei casi, secondo Caselli, 12 volte sopra 1300 crani. Fröriep e successivamente Levi, rinvennero traccie del dotto ipofisario, sotto forma di vere e proprie cavità, nel basisfenoide cartilagineo di giovani embrioni umani.

Più importante per l' anatomia patologica è l' osservazione di Suchanneck il quale, facendo una sezione sagittale mediana del corpo dello sfenoide d'una bambina morta di difterite; vide che esso era direttamente diviso in due parti, una anteriore ed una posteriore, dalla presenza di un canale verticale che faceva comunicare ampiamente la cavità cranica coll' epifaringe e conteneva un prolungamento dell' ipofisi che l' attraversava, spingendosi in basso fino a mettersi in rapporto con la mucosa faringea. Le dimensioni di questo cordone ipofisario che si vede

bene nella figura riportata dall' A., spiccare in bruno sull'osso circostante più chiaro, erano di 2 cm. di lunghezza di 4 mm. di diametro all' estremità cefalica, di 2 mm. all'estremità faringea. L'esame istologico dimostrò che questo zaffo aveva in tutta la sua estensione la struttura del tessuto ipofisario. Si trattava quindi, come forse anche nel caso di LUSCHKA, di una vera e propria ipofisi accessoria, situata lungo il dotto cranio-faringeo, come noi ora possiamo ritenere, in seguito agli studi successivi di HARUJRO ARAI, di HABERFELD ecc. Un esemplare simile a quello descritto da SUCHANNEK esiste nel Museo Hunteriano di Londra. In esso la persistenza del canale cranio-faringeo si trova associata a uranopalatoschisi.

Nè posso dimenticare le ricerche di ROSSI il quale, sopra un numero ingente (3712) di crani. appartenenti a tutte le età e a tutte le razze, studiati nel Museo anatomico e antropologico di Firenze, trovò la presenza del canale cranio-faringeo 9 volte; nè quelle di RIZZO e di MAGGI, il quale ultimo trovò la persistenza del canale cranio-faringeo, con una percentuale assai superiore a quella ottenuta da ROSSI, in un cranio di bambino peruviano, appartenente al Museo Civico di Milano, in un cranio di bambino e in 4 crani di adulto appartenenti al Museo dell' Università di Pavia.

Più recentemente SOKOLOW, esaminando 434 crani dell' Istituto anatomico di Basilea, trovò il canale cranio-faringeo sviluppato in modo tipico ben cinque volte, una volta nel cranio di un ragazzo, le altre volte in crani di adulti.

Con tutte queste osservazioni sarebbero in contrasto i risultati delle ricerche di WALDEYER il quale, sopra un migliaio di crani del Museo di Berlino, appartenenti per metà a razze esotiche, non avrebbe trovato un solo esemplare di canale cranio-faringeo. L' avrebbe bensì trovato due volte sopra 30 crani di neonati.

Non mi pare però che le ricerche di WALDEYER, le quali del resto confermano la frequenza del canale cranio-faringeo nei feti e nei neonati, possano togliere valore ai reperti positivi, precisi e sicuri, che ho sopra ricordati.

*
* *

Ma più che la persistenza del canale cranio-faringeo in crani di individui normali, quello che a noi maggiormente interessa di far notare è la sua persistenza in crani di acromegalici, e la presenza in esso di un contenuto di tessuto ipofisario.

E. Levi ha riferito recentemente di aver riscontrato la persistenza del canale cranio-faringeo in due crani di acromegalici da lui osservati nel Museo fiorentino di Anatomia Patologica. L' aver riscontrato questa varietà rarissima nei soli due esemplari di crani acromegalici esistenti in detto Museo, ha portato l' autore ragionevolmente a supporre che tale varietà, così rara nell'individuo normale, possa invece esser frequente nei casi di acromegalia, di gigantismo e in genere nelle sindromi ipofisarie ed avere eventualmente qualche importanza nella interpretazione della loro patogenesi. Retrospettivamente infatti egli ha potuto rilevare nello studio di Launois e Roy sui giganti, che il canale cranio-faringeo persisteva pure nel cranio del gigante Magrath (descritto da Cunnigham), senza che l'autore vi annettesse importanza alcuna.

Evidentemente se si potesse dimostrare con una certa frequenza che una simile anomalia di formazione dell'apparato ipofisario esista nei crani di acromegalici, s'avrebbe un dato di più a favore della teoria ipofisaria dell' acromegalia.

Altrettanto importanti sono le ricerche di Harujiro Arai e di Haberfeld sul contenuto del canale cranio-faringeo.

Ho già detto come Lushcka avesse osservato entro il lume del canale cranio-faringeo, nel suo caso, un tessuto simile per struttura al lobo anteriore dell' ipofisi e Suchannek un prolungamento vero e proprio dell' ipofisi cerebrale.

I reperti successivi di Harujiro Arai e di Haberfeld confermarono queste osservazioni e dimostrarono, mediante esami metodici di tutta la via che l' ipofisi percorre nella sua ascesa dalla faringea al cervello, come, non solo nel coniglio e nel gatto,

ma anche nell' embrione umano (Harujiro Arai) e nell' adulto (Haberfeld), sia possibile, in qualche caso, mettere in evidenza lungo il decorso del canale cranio-faringeo, oppure al suo sbocco craniano sul pavimento della sella turcica, o alla sua estremità faringea, la presenza di germi aberranti di tessuto ipofisario. Harujiro Arai propose per questi germi aberranti di tessuto ipofisario il nome di *ipofisi accessorie* e distinse un'ipofisi accessoria del cranio, situata tra la dura e il pavimento della sella, un' ipofisi accessoria del canale cranio-faringeo, lungo il decorso di questo canale, e un' ipofisi faringea propriamente detta, la quale fu poi riconosciuta, in seguito agli studi di Civalleri, come un organo normale, costante nell' uomo.

In due casi studiati molto accuratamente, Haberfeld ha potuto recentemente dimostrare, in modo indubbio, la presenza di tessuto ipofisario lungo il decorso del canale cranio-faringeo aperto. In uno di questi casi, detto tessuto riempiva completamente il lume del canale e si estendeva verso il faringe a guisa di polipo; nell' altro v' erano soltanto dei tratti scontinui di tessuto lungo il suo decorso.

L' importanza che questi germi aberranti hanno per la patologia, sta in ciò che, come Erdheim ha dimostrato, essi possono dare origine allo sviluppo di tumori ipofisari.

Esistono tra questi residui ipofisari e i tumori dell'ipofisi, gli stessi rapporti che furon dimostrati esistere tra tumore da residui tiroidei e tiroide, nella stessa guisa che sono tra di loro comparabili il canale cranio-faringeo e il dotto tireoglosso.

Sappiamo in fatti che l' abbozzo mediano per la tiroide, prende la sua origine in quel punto della base della lingua che corrisponde al foramen coecum, e da questo punto discende in basso, per raggiungere la posizione normale della tiroide. Qualche tempo dopo la sua discesa, l' abbozzo tiroideo è ancora in rapporto col rivestimento epiteliale della base della lingua mediante il dotto tireoglosso. Ma questo dotto in seguito regredisce e si atrofizza. Spesso però lascia in diversi punti del suo decorso, dal foramen coecum all' apice della piramide di Mor-

gagni, delle formazioni di struttura diversa (condotti cavi, che possono stare a sè, oppure sboccare all' esterno come fistole, rivestiti da epitelio pavimentoso stratificato, oppure da epitelio cilindrico semplice o vibratile). Da questi dotti e dalle loro propaggini, formansi talora delle cisti da ritenzione. Inoltre possiamo trovare, sparse lungo il decorso del dotto, delle tiroidi accessorie, le quali possono combinarsi nel modo più vario coi dotti e colle cisti già ricordate. La forma più rara ma meglio conosciuta di queste tiroidi accessorie, è quella che giace nel foramen coecum della lingua e può, ingrossando, provocare disturbi gravi. Questi fatti hanno permesso a Erdheim di spiegare soddisfacentemente la genesi di taluni tumori dalla base della lingua di difficile interpretazione, costituiti da epitelio pavimentoso, oppure da epitelio cilindrico, semplice o vibratile, e da tessuto tiroideo, formazioni tutte che dal dotto tireoglosso prendevano la loro origine.

Orbene, condizioni perfettamente analoghe a quelle, meglio conosciute, del dotto tireoglosso e delle tiroidi accessorie, si avverano anche per l' ipofisi. Essa prende origine dall' ectoderma dell'abbozzo boccale primitivo, e cambia posto, portandosi in alto, con un movimento di ascesa, analogo a quello di discesa dell'abbozzo tiroideo. L' abbozzo ipofisario, come l'abbozzo tiroideo, rimane ancora in rapporto col suo punto d' origine mediante un dotto epiteliale, il dotto ipofisario che poi regredisce e scompare. Ma, come al punto iniziale del dotto, in corrispondenza della volta faringea, fu possibile riconoscere la presenza di residui di tessuto ipofisario, sotto forma della cosidetta ipofisi faringea, così alla sua estremità opposta, in quel punto dell'ipofisi in cui si dovrebbe cercare l'attacco del dotto ipofisario, esistono costantemente residui del dotto, sotto forma dei cosidetti plattenepithelzellhaufen di Erdheim. E tra questi due punti estremi, come già abbiamo visto avvenire per la tiroide, sono sparsi germi eberranti di tessuto ipofisario o ipofisi accessorie, tra l' ipofisi faringea e la base dello sfenoide, nel corpo dello sfenoide, tra il pavimento della sella turcica e la dura madre.

E l' analogia si spinge ancora più in là, in quanto anche da questi residui del dotto ipofisario, come da quelli del dotto tireoglosso, si sono visti svilupparsi dei tumori che Erdheim ha chiamato del dotto ipofisario (Hypophysengangeschwülste) e, in un caso finora unico, un adenoma ipofisario a sede anomala; sui quali tumori ritorneremo in appresso.

***

Le altre malformazioni congenite che furono descritte nell'ipofisi, d'importanza assai minore di quelle testè illustrate, sono: l'*assenza congenita* dell'ipofisi, osservata da Ponfick in un caso di mixedema congenito; ed una particolare *anomalia di conformazione* dell' ipofisi riferita in un caso antico di Delle Chiaie, in cui la ghiandola si presentava costituita di tre lobi distinti anzichè di due; finalmente le cosidette *ernie congenite* del lobo anteriore, che sono state illustrate dagli studi recenti di Erdheim e Stumme e di Dialti.

Si tratta di zaffi di tessuto ghiandolare del lobo anteriore che si spingono dentro il contesto degli strati che costituiscono la capsula fibrosa dell' ipofisi e che Erdheim e Stumme per i primi hanno descritto nel loro bellissimo lavoro sopra le modificazioni gravidiche dell' ipofisi. La porta erniaria sarebbe rappresentata dagli strati più interni della capsula, i quali presentano di solito una soluzione di continuo ben delimitata; mentre gli strati esterni, rimasti integri, servono di rivestimento, o come di sacco, al tessuto ghiandolare erniato. Questo rivestimento è più o mene sottile a seconda che il tessuto ghiandolare si approfonda più o meno nello spessore della capsula fibrosa e può in qualche raro caso mancare. Il contenuto erniario è rappresentato da uno zaffo di tessuto del lobo anteriore, il quale può anche espandersi alla sua estremità a guisa di un bottone negli strati più lassi del connettivo della capsula. Qualche volta è dato di vedere, nello spessore della capsula, delle isole di parenchima ghiandolare senza alcuna connessione col lobo da cui provengono, le quali isole corrispondono evidentemente a sezioni tra-

sversali della parte più espansa dell' ernia, il cui collo non è rimasto compreso nella sezione.

Queste ernie si formano di solito nei punti deboli della parete capsulare, in vicinanza di qualche ampio vaso venoso, o in vicinanza di noduli adenomatosi che inducono nella capsula uno stato di minor resistenza.

La struttura del tessuto erniario corrisponde perfettamente a quella del lobo ghiandolare da cui proviene e tutte e tre le specie di cellule vi possono essere rappresentate.

Erdhein e Stumme, facendo le loro ricerche sopra ipofisi di donne in stato di gravidanza, dimostrarono questa particolarità di struttura nel 15 % dei casi. Ma queste ernie congenite del lobo ghiandolare possono formarsi non soltanto nello spessore della capsula fibrosa, bensì entro il lobo nervoso. In un caso di Dialti, il tessuto erniato era costituito da uno zaffo che, all' esame delle sezioni in cui non era compreso il peduncolo che lo connetteva col resto del tessuto ghiandolare, poteva a tutta prima simulare un' isola di tessuto ipofisario, originatasi indipendentemente dal lobo ghiandolare, dentro il lobo nervoso.

Questi reperti rappresentano delle curiose particolarità anatomiche, di natura congenita, ma non pare abbiano importanza alcuna per la patologia.

Lesioni traumatiche.

Esiste un solo caso nella letteratura di lesione traumatica diretta dell' ipofisi, ed è il caso di Madelung, che io ho già riferito diffusamente a proposito della distrofia adiposo-genitale. Si tratta di una bambina di 9 anni, ferita da un colpo di Flobert alla testa, nella quale il proiettile, penetrato attraverso l'orbita, aveva reciso il nervo ottico e s'era andato a conficcare nel corpo dello sfenoide in corrispondenza della sella turcica, un po' a sinistra del piano sagittale, ledendo l'ipofisi, come si potè indurre dalle manifestazioni che ne conseguirono.

È probabile, se si pensa alla situazione dell' ipofisi nella sella turcica, che essa sia stata molte volte lesa indirettamente nelle lesioni traumatiche e specialmente nelle fratture della base del cranio e forse anche, come suggerisce Madelung, nella penetrazione di corpi estranei attraverso il palato duro o nelle ferite da punta o d'arma da fuoco della volta che raggiungano la base. Ma, siccome in questi casi si tratta di lesioni mortali, o che sono accompagnate da altri sintomi gravissimi e tali da mascherare le manifestazioni proprie della lesione ipofisaria, così questa suole passare inosservata.

Nella letteratura però si ricordano il caso di Wadsin, di gangrena dell'ipofisi in seguito a frattura della base e i casi di Eppinger e di Brodowsky, nei quali si ebbe, in seguito a traumi della base, la formazione di un ematoma nella regione ipofisaria, con comparsa consecutiva di fenomeni acromegalici. Nel caso di Eppinger l' ematoma aveva la sua sede nel lobo posteriore.

Processi infiammatori.

Sui processi infiammatori acuti dell' ipofisi sappiamo poco e quel poco che è riferito non è sempre molto bene dimostrato; siamo invece meglio informati sui processi infiammatori cronici, specialmente sui processi granulomatosi tubercolari e sifilitici.

1) **Processi infiammatori acuti.** — Rochitansky è il primo autore che nel suo trattato di Anatomia patologica, parla di processi infiammatori acuti dell' ipofisi, i quali avrebbero prevalentemente la loro sede nel lobo anteriore. Si manifesterebbero sotto la forma di piccoli ascessolini grossi quanto un granello di miglio, i quali possono confluire e formare degli ascessi più voluminosi e tali da raggiungere il volume di una nocciuola. L' autore però non dà nessuna descrizione particolareggiata dei casi che egli avrebbe osservato.

Anche Thom parla di un caso di *Hypophysitis purulenta*, senza darne nessuna descrizione precisa. E Benda descrive un

caso, forse più attendibile degli altri, di *ascesso* vero e proprio dell' ipofisi, situato esclusivamente nel lobo posteriore.

È da supporre che nelle malattie infettive in genere, e in particolar modo nella meningite purulenta, l' ipofisi ne debba risentire gli effetti; ma le poche ricerche che sono state fatte in proposito, non hanno condotto a risultati molto concludenti. PONFICK dice di aver riscontrato nell' ipofisi di un individuo venuto a morte per sepsi, un' infiammazione acuta dell' ipofisi con bacteri dimostrabili nei vasi. CASELLI, THOM, BENDA, THAON, esaminarono l' ipofisi in casi di meningite, senza riscontrare nessuna apprezzabile infiltrazione infiammatoria. Solo DIALTI descrive un caso di meningite acuta purulenta, in cui ha constatato, oltre ad una fitta, disseminata infiltrazione parvicellulare nel connettivo di sostegno, anche degli streptococchi nell'interno dei vasi.

Furono invece descritti fatti di iperemia dell'ipofisi (CASELLI, DIALTI), talvolta con leggeri stravasi emorragici, come epifenomeno delle infezioni acute, specie in alcune infezioni assai violente, ad azione prevalente nel sistema nervoso, come la rabbia, o in particolari stati congestizi delle meningi.

2) **Processi infiammatori cronici.** — DIALTI ha fatto uno studio sistematico delle alterazioni che l' ipofisi presenta nelle diverse malattie, seguendo le traccie segnate dai lavori di TORRI, THAON, DELILLE, PARHON e GOLDSTEIN, MORANDI, ed ha constatato che è possibile mettere in evidenza, nelle ipofisi di individui morti per diverse malattie croniche, degli ispessimenti della capsula ipofisaria, con focolai di infiltrazione parvicellulare, iperplasia dello stroma di sostegno, con esito in sclerosi e con corrispondente riduzione dei cordoni ghiandolari, che egli crede di poter interpretare come espressione di un processo reattivo alle infezioni e alle intossicazioni croniche. Anche THOM, esaminando le ipofisi di 62 casi venuti a morte per malattie diverse, avrebbe constatato uno stato che egli chiama di *Hypophysitis interstitialis* con sviluppo notevole di connettivo, 13 volte, in casi di tuber-

colosi, carcinomi, malattie croniche dell'apparato cardiovascolare, nefrite, marasma senile ecc.

Si tratta però di reperti che poco hanno di caratteristico.

a) **Tubercolosi.** — Sono ben conosciuti nella letteratura casi di tubercolosi dell' ipofisi, accompagnati o no da tubercolosi di altri organi. Il processo granulomatoso tubercolare suole presentarsi o sotto forma di tubercolo solitario, come nel caso di Cushing, nel quale pare si trattasse realmente d'un focolaio primario, senza altre manifestazioni tubercolari nel resto dell'organismo; oppre sotto la forma di piccoli tubercoli disseminati (De Vecchi e Bolognesi), o confluenti in una massa caseosa, che può invadere un lobo solo (Thaon, Hausalter e Lucien), o tutta quanta la ghiandola (Wagner, Beck).

Dal punto di vista anatomo-patologico, si riscontrano le solite note del processo tubercolare degli altri organi: cellule giganti, con o senza bacilli, cellule epitelioidi, infiltrazione parvicellulare. Raramente però il tubercolo in questi casi presenta la sua forma tipica; più di frequente l'ipofisi è trasformata in una massa di tessuto tubercolare caseoso, o si presenta sotto l' aspetto di un focolaio necrotico.

L'unica particolarità di struttura del tubercolo, in rapporto con la speciale natura dell' organo, è stata rilevata da Hueter ed è la graduale scomparsa delle cellule cromofile nei dintorni del focolaio tubercolare.

Recentemente si è cercato di vedere se la tubercolosi, indipendentemente dalla formazione del granuloma, possa determinare nell' ipofisi delle alterazioni diffuse dello stroma o del parenchima. A questo scopo tendono le ricerche di Torri, Loeper e Esmonet, De Vecchi e Bolognesi, Thaon e Garnier, Delille, Dialti i quali, portando la loro attenzione sopra l' ipofisi di individui morti di tubercolosi, o di animali sperimentalmente infettati, ottennero dei reperti poco significativi e alquanto contradditori: segni di iper- e di ipofunzione, aumento del grasso e della colloide ecc. Le sole alterazioni sulle quali esiste l'accordo, sono quelle del connettivo interstiziale, che presenta di solito

fatti di proliferazione o di sclerosi, di cui si hanno esempi in altri organi, in seguito all'azione delle tossine tubercolari.

b) **Sifilide.** — Gomme sifilitiche dell'ipofisi furono descritte da diversi autori.

La ghiandola si presenta sotto forma di un tumoretto a superficie irregolare, del volume di una nocciola o di una ciliegia (Wagner, Kufs, Stroebe, Stark); oppure può raggiungere eccezionalmente il volume di una noce, come nel caso di Barbacci e in quello descritto da Birch-Hirschfeld nel suo trattato di Anatomia patologica. La superficie di sezione è per lo più di colorito grigio-giallastro e d'aspetto marmoreo o lardaceo.

Il tessuto ghiandolare per lo più è distrutto e sostituito da una massa di connettivo sclerotico o necrotico, o semplicemente proliferato, con punti di degenerazione caseosa e con focolai d'infiltrazione nei quali si rinvengono di solito delle cellule epitelioidi e scarsissime cellule giganti, senza nessuna disposizione caratteristica. Oppure il tessuto ghiandolare è completamente trasformato in una massa caseosa (Sokoloff). I confini dell'infiltrazione si perdono nei tessuti circostanti. Il processo invade di solito tutta la ghiandola, più raramente rimane circoscritto ad un sol lobo, che è prevalentemente il lobo anteriore (Sokoloff, Beadles).

In tutti i casi in cui furono rilevate gomme sifilitiche nel cervello, coesistevano lesioni sifilitiche caratteristiche di altri organi. Ma quel che mi preme di far rilevare, si è che in quasi tutti (Virchow, Westphal, Barbacci, Beadles, Stroebe, Hunter, Stark), coesisteva pachimeningite sifilitica gommosa. Ed in quei pochi casi dove nella storia non si fa cenno di pachimeningite (Wagner, Kufs, Sokoloff), dall'esame accurato dei protocolli, si possono rilevare dati sufficienti per far ammettere che, anche in questi casi, l'alterazione della pituitaria avesse il suo punto di partenza in un'alterazione del rivestimento durale della sella.

Nei casi di Vagner e di Kufs in fatti, che si corrispondono esattamente per il volume e la localizzazione della gomma, per la compartecipazione delle carotidi nelle aderenze, per l'erosione

del fondo della sella ecc; l'affezione, nonostante non coesistesse una pachimeningite diffusa, doveva, a detta dello stesso KUFS, aver avuto origine dal fondo della sella, perchè le lesioni che là si riscontravano, erano certamente di più antica data che quelle dell'ipofisi. Ed anche nel caso di SOKOLOFF, la stessa ipotesi mi sembra applicabile, in quanto anche qui si trattava di una gomma accompagnata da fatti di assotigliamento e di erosione del fondo della sella.

Queste considerazioni non mi sembrano prive di importanza, in quanto esse tendono a dimostrare che le alterazioni sifilitiche dell' ipofisi sono, molto verosimilmente, sempre secondarie a fatti di pachimeningite della base che noi sappiamo tanto frequente fra le manifestazioni della sifilide.

CAGNETTO all'esame delle ipofisi di alcuni soggetti sifilitici, ha riscontrato una notevole iperplasia del connettivo di sostegno del lobo ghiandolare, senza corrispondente atrofia del parenchima che egli inclina a considerare come una manifestazione specifica. Egli emise altresì l'ipotesi che il virus sifilitico, senza la coesistenza di una vera formazione granulomatosa, potesse determinare nell' ipofisi delle alterazioni diffuse a tipo produttivo, le quali poi tardivamente conducessero all' atrofia indurativa, analogamente a quanto succede in altri organi ghiandolari (testicolo, polmone). Forse il caso di SCHMIDT di sclerosi interstiziale del lobo anteriore dell' ipofisi, in un neonato affetto da sifilide ereditaria appartiene, a questo genere di alterazioni. Questa ipofisite interstiziale specifica comunque, se pure esiste, non può ritenersi come un fatto frequente.

Processi regressivi.

1) **Atrofia.** — Noi possediamo sull' atrofia dell' ipofisi un lavoro assai pregevole di CAGNETTO, che io seguirò in questa breve trattazione.

Distinguiamo una forma di atrofia primaria o essenziale e

un' atrofia secondaria dovuta a compressione ercitata da tumori o da neoformazioni di natura infiammatoria interessanti le parti limitrofe della ghiandola, od a uno stato di idrocefalia che duri da un certo tempo.

L'atrofia primaria trova il suo fondamento nella mancanza di un momento causale che ne chiarisca l' origine in ogni singolo caso. Ne è un esempio l'atrofia senile che molto spesso si rinviene in individui nei quali manca non solo una causa locale in atto che sia capace di provocarla, ma benanco taluna di quelle condizioni anatomiche più comuni (grave arteriosclerosi, nefrite cronica, vizi organici di cuore ecc.) che, portando facilmente lungo il corso della vita a fenomeni transitori di idrocefalia o a periodici squilibri della pressione endocranica, potrebbero figurare tra le cause remote di atrofia dell' ipofisi. Appartiene pure a questo primo tipo l' atrofia dell' ipofisi riscontrata nei cretini da Virchow, Schoenemann, De Colon, Kon, Bayon ecc. nel morbo di Basedow da Benda, nel mixedema da Ponfick. Al quale proposito conviene notare come parecchi casi di ipertrofia dell' ipofisi che furono constatati, con apparente contraddizione, nel cretinesimo e nel mixedema, si sono dimostrati essere dei casi di pseudoipertrofia, casi cioè nei quali, ad un apparente aumento di volume della ghiandola, corrispondeva un'atrofia vera e propria del parenchima, per degenerazione cistica o colloide, o per iperplasia dello stroma connettivale.

Del secondo tipo di atrofia (atrofia secondaria), legata a fatti di compressione dall'esterno, esistono nella letteratura numerosi esempi. Ricordo fra l' altro le osservazioni di Hutchinson e di Benda che si riferiscono ad individui nani. Nel primo caso si trattava di un fibroma sviluppatosi, nei pressi della sella turcica, che schiacciava l' ipofisi, nel secondo di un teratoma che schiacciava l' ipofisi verso il fondo della sella, così da ridurla ad un sottile straterello. Un altro caso è riferito incidentalmente da Benda, di atrofia da compressione dell'ipofisi per sviluppo di un sarcoma dalle pareti della cavità ipofisaria. Harvey Cushing, nel suo lavoro sintetico sull'ipofisi, dice di aver esaminato in colla-

borazione con G. I. Heuer, l' ipofisi di numerosi casi di tumori cerebrali, e di avervi riscontrato spesso le lesioni caratteristiche dell'atrofia secondaria, specialmente l'appiattimento a coppa della superficie superiore.

Kon, in tre casi di tumori vari e in un caso di metastasi sarcomatosa dell'ipofisi, vide che l'ipofisi, compressa dal tumore, era in istato di atrofia secondaria e notò la presenza di un reperto, non ancora segnalato prima, di noduletti miliari, di eosinofile conservate, fra i cordoni cellulari atrofici, in via di disgregamento (ipertrofia miliare adenomatosa).

Anche l'atrofia determinata dai piccoli adenomi descritti da Löwenstein, che si sviluppano nel contesto del lobo anteriore, respingendo il tessuto ghiandolare che li circonda e schiacciandolo contro la capsula, è una forma di atrofia secondaria.

Riguardo al modo di presentarsi dell' ipofisi in istato di atrofia, un reperto che subito colpisce è quello che già avevano rilevato Caselli, Thom ecc. e che fu confermato da Cagnetto nelle sue numerose osservazioni, quello cioè di una insellatura a coppa in corrispondenza del punto d'inserzione del peduncolo sulla faccia superiore dell' ipofisi, che costituisce la *varietà centrale o peripeduncolare* dell' atrofia, da distinguersi dall'*atrofia totale* e dalla *varietà laterale*. Assai meno frequente quest' ultima delle altre due, e attribuita alla pressione esercitata sui lati dell' ipofisi dalla porzione terminale della carotide interna, rigida e tortuosa, o da un distendimento eccessivo del seno cavernoso.

L' atrofia secondaria può colpire indifferentemente l' uno o l'altro dei due lobi dell'ipofisi, o tutt'e due contemporaneamente; l'atrofia idiopatica di solito interessa solo il lobo ghiandolare.

Il reperto microscopico è così illustrato da Cagnetto. Nelle ipofisi atrofiche, esiste un' iperplasia più o meno pronunciata del tessuto di sostegno, accompagnata da alterazioni dei vasi, i quali possono dilatarsi in lacune e impartire al tessuto l'aspetto di un tessuto cavernoso, oppure ridurre il loro calibro e persino obliterarsi per un processo di endoarterite. Le cellule epiteliali,

nelle zone profondamente atrofiche, perdono la caratteristica di elementi secernenti, si impiccioliscono, si deformano, riducendo il protoplasma ad un orletto esilissimo perinucleare.

2) **Degenerazioni.** — All'atrofia sogliono associarsi delle metamorfosi regressive, le quali però furono riscontrate anche in ghiandole che hanno conservato il loro volume normale e talora anche nei casi di apparente iperplasia.

La *degenerazione albuminosa*, o rigonfiamento torbido, ha sede di solito esclusivamente nel lobo anteriore. Fu riscontrata specialmente nelle ipofisi dei cretini. De Coulon, descrive un caso in cui l'ipofisi raggiungeva un volume di molto superiore alla norma, mentre i cordoni cellulari erano ridotti assai di volume, molti constando di una sola serie di cellule che non riuscivano a colmare le ampie maglie dello stroma connettivale. Le cellule, profondamente degenerate, si presentano nei preparati microscopici d'aspetto torbido, a contorno non ben determinato, talora divise da spazi vuoti, che debbono la loro formazione al raggrinzamento artificiale delle cellule, dapprima rigonfie ed edematose, con ipercromatosi parietale dei nuclei rigonfiati, vacuolizzati, o con fenomeni di cromatolisi e di carioressi. Condizioni analoghe a queste rilevate da De Coulon, furono pure osservate da Benda nelle ipofisi di cretini e di Basedowiani da lui esaminate. In qualche caso anzi vide il Benda queste metamorfosi regressive procedere fino ad una vera e propria *necrosi da coagulazione*. In un caso (Lies) osservato da Benda, l'ipofisi, appartenente ad un vecchio, non pesava più di 30 centigrammi e presentava delle alterazioni istologiche profondissime: i nuclei delle cellule avevano perso completamente la facoltà di colorarsi e le cellule si presentavano in istato di necrosi. E ad uno stato analogo di necrosi da coagulazione dev'essere riferita, secondo Benda, la degenerazione intensa che Ponfick ha osservato nella sostanza ghiandolare dell'ipofisi di un individuo mixedematoso.

Dialti ha constatato veri focolai di necrosi da coagulazione, oltre a rigonfiamento torbido, in apofisi appartenenti ad individui morti di tetano, vaiolo, rabbia ecc.

Un' altra forma di degenerazione che si può rinvenire nell' ipofisi e specialmente nei suoi tumori è la *degenerazione ialina*. Noi sappiamo in fatti che negli adenomi dell'ipofisi, i vasi sono di frequente ispessiti e in istato di degenerazione ialina; ciò che condusse in qualche caso alla diagnosi erronea di cilindroma. WURMBRAND ha notato questo reperto in uno dei tumori operati da HOCHENEGG. (caso II). E BREITNER, WEICHSELBAUM, RIBBERT descrissero alterazioni da degenerazione ialina anche nell'epitelio oltrechè nel connettivo degli adenomi. Tuttavia essa fu osservata anche indipendentemente da processi neoplastici, da DIALTI, in ipofisi senili o di individui morti per malattie croniche. La metamorfosi ialina si iniziava solitamente nei dintorni dei vasi per diffondersi poi allo stroma.

La *degenerazione vacuolare*, fu osservata da ROGOWITSCH e da COMTE i quali ritengono trattarsi nei loro casi di una vera e propria forma di degenerazione, non della presenza dei soliti vacuoli che si possono riscontrare anche nelle cellule ipofisarie dell'individuo normale; per il fatto del loro grande numero, che faceva sì che il protoplasma si presentasse come bucherellato, ed ancora per il fatto che questi vacuoli si facevano sempre più ampi e più numerosi col progredire dell' alterazione, e che esistevano persino, dentro i vasi, delle masse di protoplasma vacuolizzate.

La *degenerazione amiloide*, fu osservata una volta da COMTE in una giovane donna morta per una cisti suppurata dell'ovaio, la quale presentava degenerazione amiloide dei reni, del fegato, della milza ed anche dell' ipofisi. Attorno ai vasi ipofisari la reazione, nei preparati colorati con la soluzione iodo-iodurata, si presentava molto ben evidente, se pure non molto diffusa.

Un altro segno di degenerazione è la comparsa del pigmento. La *degenerazione pigmentaria* è stata constatata da BENDA in due casi di morbo di Basedow e, specialmente intensa, in un caso di nanismo. Anche CAGNETTO, nello studio del suo caso BASSANELLO, trovò del pigmento granulare nel lobo posteriore accanto a cellule in via di disfacimento.

Un caso interessante di degenerazione pigmentaria del lobo posteriore, o di atrofia bruna, come vuole l'autore, fu descritto recentemente da FISCHER. In un'ipofisi compressa per la presenza di un tumore cerebrale con idrocefalo, FISCHER ha trovato che il lobo anteriore era iperplasico e leggermente iperemico, mentre il lobo posteriore presentava alterazioni in senso inverso. Il tessuto edematoso e povero di cellule era sparso di piccoli mucchietti di pigmento a granuli finissimi, colorati in giallo sporco dal VAN GIESON. Questi mucchietti erano sparsi ad una distanza regolare l'uno dall'altro e parevano corrispondere alla posizione di cellule scomparse; in qualche caso anzi si poterono mettere in evidenza ancora i contorni delle cellule che li contenevano, in altri casi erano sparsi nel tessuto.

La *degenerazione calcare* fu osservata in un caso di PONFICK. Trattavasi dell'ipofisi di un mixedematoso, la quale presentava delle concrezioni calcaree stratificate, dentro l'ipofisi fortemente degenerata, provenienti probabilmenie da una metamorfosi calcare degli stessi cordoni cellulari. La presenza di concrezioni calcaree nel lobo anteriore, fu riscontrata anche da ERDHEIM in 2 casi; in un uomo di 56 anni, morto per cancro dell'esofago e in un giovane di 20 anni, morto per vizio cardiaco. I granuli calcari, in questo secondo caso, erano disposti concentricamente a formare dei conglomerati che avevano la loro sede prevalente in corrispondenza della pars intermedia, dentro le cisti colloidee.

Una delle forme di degenerazione più comune e più frequente a riscontrarsi, è la *degenerazione adiposa*. Ho già accennato come ERDHEIM, studiando la distribuzione del grasso, abbia dimostrato che esso esiste normalmente nelle cellule ipofisarie, sotto forma di gocciole, assai piccole nel neonato, che aumentano continuamente di volume col crescere dell'età, che si rinvengono tanto nelle cromofile come nelle cromofobe, e costituiscono un reperto affatto normale. Si tratterebbe, secondo BENDA, LAUNOIS, LOEPER, MULON, di una vera e propria elaborazione di grasso che avviene in seno alle cellule ipofisarie, alla stessa guisa di quello che avviene nel fegato, nelle capsule surrenali ecc. Si parla di degene-

razione adiposa, quando questo normale processo di adipogenesi è notevolmente esagerato, come fu osservato ripetutamente da Thom, Benda ecc., in ipofisi di persone vecchie, in istato di marasma, in casi di tumori del cervello, di individui morti per cachessia cancerigna ecc.

Virchow aveva già notato nell'ipofisi la degenerazione adiposa, ma non aveva saputo distinguerla, non disponendo di speciali colorazioni, dalle granulazioni cromofile normali del corpo cellulare; e aveva dato come figure di metamorfosi adiposa, reperti evidentemente dovuti, secondo Benda, a queste granulazioni. Rogowitch considerò come vacuoli gli spazi vuoti che nei preparati montati in balsamo si hanno al posto delle gocciole di grasso, e Wolf emise l'ipotesi che si trattasse di corpuscoli rossi inclusi.

Soltanto dopo gli studi di Benda Thom e Erdheim ci si potè orientare in modo sicuro sulla distribuzione normale del grasso e sulla degenerazione adiposa dell' ipofisi.

Allo stesso modo che si parla di degenerazione adiposa, quando il grasso, che normalmente esiste nelle cellule ghiandolari, assume proporzioni eccessive, si parla di *degenerazione colloide* quando vi è un aumento esagerato della colloide che è, secondo i più, un prodotto normale di secrezione dell' ipofisi.

Abbiamo già detto, come la sede normale della colloide sia prevalentemente la pars intermedia, dove esistono normalmente dei follicoli ripieni di colloide che si chiamano cisti colloidee. Può darsi che questi accumuli di sostanza colloide aumentino, e invadano il lobo anteriore per una estensione più o meno grande.

Già Wenzel, Engel, Luschka parlano di aumento degli accumuli normali di colloide, ai confini fra il lobo anteriore e il posteriore. Wenzel anzi ascriveva all' aumento di colloide nell' ipofisi, la causa dell' epilessia. E più recentemente Schönemann, Thom ecc. constatarono la degenerazione colloide nella pars intermedia e nel lobo ghiandolare dell' ipofisi. La degenerazione colloide può essere parziale (Dallemagne) o diffusa (Fratnich); e può la colloide trovarsi aumentata nelle piccole cisti colloidi

oppure tra i cordoni o dentro i cordoni cellulari del lobo anteriore. Thom, il quale ha esaminato sotto questo punto di vista 62 ipofisi, ha trovato che la colloide era aumentata oltre la norma in 19 casi. Di questi 19 casi, 4 erano di ipercolloidosi cistica, 5 di ipercolloidosi intrafollicolare, e 8 di ipercolloidosi diffusa.

Ma la degenerazione colloide può, in certi casi, acquistare un'importanza molto maggiore, conducendo alla formazione di veri e propri tumori cistici, le cosidette *cisti colloidee,* che furono studiate specialmente da Weichselbaum. Sono piccole cavità cistiche che raggiungono solitamente il volume di un grano di miglio o di un pisello e non sono ad altro dovute che ad una dilatazione e ad una moltiplicazione di quelle cisti che abbiamo visto esistere normalmente nella pars intermedia.

Weichselbaum dice di averne vista una spingersi fin nel lobo posteriore dell'ipofisi, in un vecchio di 86 anni. Il contenuto di queste cisti di solito è un liquido lattiginoso, pastoso, che contiene granuli omogenei, epiteli ricchi di adipe ecc. L'epitelio che riveste queste piccole cavità cistiche è di solito cilindrico vibrabile, derivando dalla cavità faringea, che nel feto è rivestita da questo genere di epitelio (Weichselbaum).

Mentre di solito queste cavità cistiche sono piccolissime e si riconoscono solo al microscopio quali piccole cavità ovali, allungate ramificate; possono, in casi patologici, per accumulo di colloide e per degenerazione colloide dell'epitelio che le riveste, trasformarsi in cisti macroscopiche, in veri piccoli tumoretti cistici.

Queste cisti colloidee non sono da confondersi con le piccole cisti che, secondo Langer, si possono rinvenire quali residui della primitiva cavità del lobo nervoso, che però sono assai rare a riscontrarsi.

Tumori.

Classificazione. — Il capitolo dei tumori è il più importante e nello stesso tempo il più intricato e difficile di tutta l'anatomia patologica dell'ipofisi. Forse la complessità stessa dell'organo e le conoscenze imperfette sulla sua morfologia, hanno contribuito a rendere difficile l'interpretazione e quasi impossibile la classificazione dei tumori che in esso hanno sede. S'aggiungano le difficoltà create dalla terminologia usata da patologi appartenenti a scuole diverse; per cui succede a chi si accinga ad analizzare la descrizione istologica dei singoli tumori, di trovare dei reperti sostanzialmente identici, classificati sotto denominazioni diversissime. Le denominazioni più disparate infatti (struma, adenoma, linfoma, linfoadenoma, sarcoma, linfosarcoma, adenosarcoma, adenocarcinoma, endotelioma, gliosarcoma ecc.), sono state adoperate per designare dei tumori che la moderna critica tende a ridurre sotto la forma unica dell' adenoma. E non è raro il caso in cui l'autore non sappia decidersi tra sarcoma e glioma (Roxburgh e Collis), o tra linfosarcoma e linfoadenoma (Arnold), oppure, non riuscendo a far rientrare il tumore in esame in nessuno dei quadri noti della classificazione dei tumori, ricorra alla creazione di termini nuovi, come quello di sarcoma nevroglico fascicolare, usato da Mossé e Daunic; o addirittura rinunzi a classificarlo entro nessuna delle forme note, come fanno Claus e Van Der Stricht. S'aggiunga infine la varietà di forme create tenendo conto solo di qualche carattere accessorio poco importante, certo non essenziale, come uno sviluppo accentuato del connettivo o dei vasi, o un leggero grado di degenerazione ialina perivasale ecc., per creare delle forme nuove di tumori ipofisari (angiomi, cavernomi, fibrosarcomi, cilindromi ecc.), le quali non hanno nessun diritto di essere mantenute come forme distinte.

In tanta confusione, creata da così grande molteplicità e varietà di forme, alle quali non corrispondono differenze sostanziali nei reperti, un lavoro di classifica e di critica istologica s'impone.

Fortunatamente un gran passo in questo senso è stato compiuto grazie agli studi di BENDA e di ERDHEIM, i quali riuscirono a disciplinare l'intricata materia, segnando l'indirizzo per le future ricerche.

Coll'applicazione dei metodi di BENDA allo studio dei tumori, la questione fu subito enormemente semplificata.

Fu possibile in fatti constatare come la maggior parte dei tumori che venivano classificati fra i sarcomi, non avessero nessun diritto di esser considerati tali, essendo costituiti da cellule epiteliali che presentavano le stesse caratteristiche strutturali delle cellule ghiandolari normali. Non solo, ma si potè dimostrare le ragioni che avevano indotto in errore i precedenti osservatori e la via da seguire nelle ricerche successive, per evitare che gli stessi errori si ripetessero. BENDA in fatti ha messo in evidenza come, a seconda del senso in cui si fanno le sezioni e del metodo di colorazione che si impiega, si possano ottenere nei preparati delle figure così diverse da poterle adattare a qualunque denominazione di tumore. E LÖWENSTEIN, studiando lo sviluppo degli adenomi, ha dimostrato che essi possono presentare delle forme di sviluppo tali da mentire i più diversi tipi di tumori, e da indurre facilmente in gravi errori diagnostici. Mentre in fatti la forma e la disposizione delle cellule negli adenomi a lento sviluppo, dànno piuttosto l'impressione del sarcoma a cellule fusate, le forme a sviluppo rapido richiamano invece il sarcoma a cellule rotonde, oppure il peritelioma, quando le cellule si dispongano prevalentemente attorno ai vasi. La colorazione dei granuli specifici di BENDA, basta però quasi sempre per far riconoscere la vera natura delle cellule, quindi del tumore. Oltre alle ricerche di BENDA, quelle di ERDHEIM hanno grandemente contribuito a portare un po' di ordine e di chiarezza in questa materia. ERDHEIM in fatti, nel suo magistrale lavoro sui tumori del dotto ipofisario, ha potuto con sicurezza dimostrare che la maggior parte dei tumori che erano stati descritti sotto le più svariate denominazioni di tumori misti, cistosarcomi, colesteatomi, tumori d'incerta derivazione ecc., non sono altro che tumori provenienti da residui del dotto ipofisario.

Sulla scorta di queste nuove conoscenze, e in base ai criteri oggi dominanti nella classificazione dei tumori, mi pare che i tumori dell'ipofisi si possano raggruppare in tre classi principali: 1° epiteliomi, 2° connettivomi, 3° teratomi; comprendendo nel primo gruppo gli adenomi, gli adenocarcinomi e i tumori del dotto ipofisario; nel secondo, oltre ai fibromi, ai lipomi ecc. quei pochi sarcomi che hanno resistito alla critica istologica; nell'ultimo i tumori più complessi, che vanno sotto il nome generico di teratomi.

Questa classificazione non ha altra pretesa che quella di permettere di esporre con un certo ordine le singole forme dei tumori dell'ipofisi, alla cui trattazione stimo opportuno far precedere un breve paragrafo sull'istogenesi, esponendo brevemente tutti quei dati di fatto che possono in qualche modo illuminarci sulla loro origine e sul loro sviluppo.

Istogenesi. — Sull'istogenesi dei tumori dell'ipofisi e segnatamente su quella degli adenomi e dei tumori del dotto ipofisario, che ne costituiscono i due gruppi principali, gettarono non poca luce gli studi recenti di Benda, Löwenstein, Erdheim ecc. Tuttavia il problema dell'istogenesi dei tumori ipofisari, come dei tumori in genere, rimane uno dei più ardui ed oscuri dell'istopatologia.

Per cominciare dall'istogenesi dell'adenoma, dirò che due sono essenzialmente le teorie che si contendono il campo: la teoria di Benda e quella Löwenstein-Ribbert; e non è facile dire quale delle due sia per avere il sopravvento.

La prima di queste teorie, fa derivare l'adenoma da una trasformazione del parenchima ipofisario in tessuto neoplastico; la seconda invece lo fa derivare da germi di tessuto ipofisario aberranti, embrionali (Durante-Chonheim), o isolatisi nella vita postembrionale (Ribbert), i quali, ad un certo punto, cominciano a crescere e a svilupparsi in modo autonomo.

Benda ha fondato la sua teoria sopra i fatti da lui rilevati all'esame microscopico di taluni tumori, nei quali gli parve di vedere nettamente differenziata, verso la periferia, una zona di

transizione (specialmente evidente nei punti in cui la capsula presentava qualche soluzione di continuo) che segnava il passaggio, graduale e quasi insensibile, tra la neoplasia e il tessuto ghiandolare normale. In due casi da lui presi in esame, già all'ispezione macroscopica era stato possibile seguire, sopra sezioni sagittali, il passaggio graduale tra il tessuto sano d'aspetto normale e il tessuto molliccio, grigio rossastro, proprio del tumore, attraverso una zona ben manifesta di transizione. All'esame microscopico poi, questa zona intermedia si presentava a maglie connettivali ampie, ricche di vasi, con cordoni epiteliali esili, in qualche punto addirittura scomparsi, disposti gli uni parallelamente agli altri, in modo analogo a quanto egli aveva già osservato in alcune ipofisi di cretini. Da questa zona di transizione procedendo verso il centro del tumore, si arrivava ad un'altra zona, in cui repentinamente comparivano degli accumuli disordinati di cellule neoplastiche, in mezzo ad un connettivo assai scarso. In qualche punto era persino possibile sorprendere il passaggio diretto dei cordoni epiteliali, esili e assottigliati della zona precedente, negli accumuli cellulari che predominavano nella zona più centrale. Un'osservazione analoga è stata fatta anche, da Cagnetto, il quale considerava come zona di passaggio fra l'adenoma e il tessuto ghiandolare normale, uno strato di tessuto ghiandolare a struttura alveolare che circondava il tumore.

Se non che, all'opinione sostenuta da Benda, che queste immagini rappresentino veramente il passaggio graduale del tessuto ipofisario normale nel tessuto neoplastico, Ribbert ha obbiettato che siffatte modificazioni potevano essere invece l'effetto della compressione esercitata dal tumore sul tessuto sano circostante; essendo, secondo Ribbert, dimostrato che un piccolo nodo adenomatoso, crescendo autonomamente per un processo di accrescimento centrale espansivo, può, per semplice azione meccanica, condurre all'atrofia dei cordoni cellulari adiacenti, con definitiva scomparsa della capsula limitante.

L'altra teoria trova le sue basi anatomiche nelle importanti constatazioni di Löwenstein.

Il concetto a cui Löwenstein ha informato le sue ricerche fu quello di vedere se fosse possibile spiegare l'istogenesi degli adenomi della pituitaria, in quella stessa guisa che Grawitz aveva dimostrato l'origine di taluni tumori ipernefroidi, da germi aberranti di tessuto delle capsule surrenali e Erdheim l'origine di certi epiteliomi della tiroide e dell'ipofisi, da residui embrionali di epitelio piatto, rinvenuti in questi organi.

Egli fu indotto in questo ordine di idee, dal reperto accidentale di un piccolissimo nodetto adenomatoso, grosso quanto una lenticchia, costituito quasi esclusivamente di cellule cromofile, che gli occorse di osservare per caso, esaminando l'ipofisi di un vecchio e che gli parve potesse rappresentare un germe indifferenziato di tessuto ipofisario, da cui un adenoma avrebbe potuto eventualmente trarre le sue origini. Ricercando nella letteratura, vide che già Erdheim aveva riscontrato nell'ipofisi, con una certa frequenza (nel 10 % circa dei casi), di queste iperplasie circoscritte e le aveva considerate come dei veri, piccoli adenomi. E, per consiglio del prof. Ribbert, intraprese delle ricerche sistematiche, facendo delle sezioni in serie di numerose ipofisi apparentemente normali, di individui morti per diverse malattie, e potè giungere a queste importanti constatazioni. Che, contrariamente a quanto comunemente si crede, l'adenoma dell'ipofisi non è affatto raro; ma si presenta come un reperto assai comune, specie nelle ipofisi di individui adulti e vecchi, sotto forma di piccoli noduletti microscopici, ben delimitati, che riproducono la struttura fondamentale della ghiandola. Questi piccoli adenomi si possono mettere in evidenza solo ad un esame microscopico assai diligente, mediante sezioni in serie della ghiandola, e si possono riscontrare con una frequenza assai superiore a quella indicata da Erdheim, nella metà circa dei casi che si esaminano. Talora essi si presentano ben capsulati, talora invece non hanno una vera capsula e devono la loro unità, essenzialmente alla uniformità delle cellule che li costituiscono, per cui spiccano sul resto del tessuto ghiandolare. Dall'esame di numerosi preparati, il processo secondo cui questi noduletti si formano,

può essere ricostruito così. In una ipofisi perfettamente normale, dei gruppetti di cellule cromofobe, che sono, come abbiamo visto, le meno differenziate e quelle che più fedelmente riproducono il tipo delle cellule embrionali, cominciano, in determinati punti, a farsi più numerose: il loro numero, che varia in media da 20 a 100 per ogni alveolo, può salire fino a 800; così che si vedono degli alveoli occupati quasi esclusivamente di cromofobe normali od anche più piccole della norma, quindi maggiormente simili alle cellule embrionali, tramezzate solo da qualche cellula eosinofila. Questi alveoli assumono delle proporzioni cospicue, misurano fino 250 μ, in luogo dei 60-100 μ che misurano solitamente.

Procedendo nell' età, questi alveoli si trovano non più isolati, ma raggruppati in numero di 3-6, o più; sia che altri alveoli vicini abbiano subito la stessa sorte, o che il primo sia cresciuto e abbia mandato delle propaggini. Contemporaneamente alla proliferaziane dell' epitelio, o subito dopo, anche il connettivo prolifera: dei cordoni connettivali più o meno spessi si vedono decorrere tra gli alveoli ipertrofici, ricchi di capillari neoformati. Le cellule che costituiscono questi aggruppamenti sono identiche alle hauptzellen, solo ne differiscono alquanto i nuclei che sono più grandi e si conservano meglio dei nuclei delle hauptzellen circostanti.

Questi piccoli tumoretti crescono assai lentamente, per la produzione di sempre nuove cellule nel loro interno, mentre il connettivo attorno si fa più stipato; e possono raggiungere un diametro di 1 mm. - 1 mm. $^1/_2$. Sono ben delimitati dal tessuto circostante oltre che per la capsula, quando esiste, per il fatto che il tessuto ghiandolare, tutto attorno al tumore, appare come respinto e compresso dalla neoformazione che si sviluppa. Questo comportamento degli alveoli circostanti al tumore, compressi e atrofizzati dalla pressione a cui questo li sottopone, è, secondo l' A., la prova migliore che il tumore cresce da sè, in modo autonomo e non già, come Benda ritiene, inducendo gli alveoli circostanti alla proliferazione; opinione questa che, secondo Ribbert, non sarebbe sostenibile per nessuna specie di tumori.

Che se talvolta, negli adenomi più voluminosi, può capitare di vedere degli alveoli normali circostanti al tumore comunicare liberamente con gli alveoli del tumore, così da sembrare invasi dalle cellule neoplastiche, ciò avverrebbe, secondo Löwenstein, solo perchè la parete degli alveoli, laceratasi per la tensione a cui era sottoposta, ha fatto si che le cellule del tumore potessero spingersi, atrraverso l'apertura, verso l'esterno e mescolarsi con quelle del tessuto normale, le quali, anzichè proliferare, in gran parte degenerano e scompaiono e vengono sostituite dalle cellule neoplastiche. Nella evoluzione successiva del tumore, sempre secondo Löwenstein, le cellule possono assumere aspetti diversi, forma fusata, comparsa di granulazioni eosinofile ecc., per lo stesso processo di differenziazione cellulare che avviene nella ghiandola normale. Questi piccoli noduli adenomatosi possono inoltre presentarsi fin da principio con una struttura analoga a quella dell' adenoma maligno, per la disposizione irregolare delle cellule e per la scarsità del connettivo. Essi si possono trovare in più di uno nella stessa ghiandola, completamente staccati e distinti l'uno dall'altro.

L'origine dell'adenoma dell'ipofisi sarebbe dunque da ricercarsi in questi gruppi di cellule cromofobe le quali, conservando il loro carattere embrionale, avrebbero conservato anche la loro spiccata attitudine ed energia proliferativa.

Se questo che Löwenstein ha descritto come processo normale di formazione degli adenomi ipofisari, si avveri costantemente in ogni caso, non si può dire con sicurezza. Certo non è inverosimile che da questi piccoli noduletti, che possono restare silenziosi per tutta la vita, senza dare alcun segno della loro presenza, possano, in determinate circostanze, per ragioni che a noi sfuggono completamente, svilupparsi gli adenomi più voluminosi della ghiandola pituitaria.

Un notevole appoggio alla teoria della derivazione dell'adenoma da germi embrionali, è dato anche dalla constatazione delle così dette ernie congenite del lobo ghiandolare, delle quali ho già parlato; specialmente quando esse si presentano come degli

zaffi completamente isolati dal resto del tessuto ghiandolare; e più ancora dal fatto che ERDHEIM ha potuto in un caso dimostrare, con la massima sicurezza, la derivazione di un adenoma ipofisario a sede anormale, da un germe aberrante di tessuto ipofisario, lungo il decorso del canale cranio-faringeo.

*
* *

Una sicura provenienza da germi embrionali inclusi nell'ipofisi, è stata dimostrata da ERDHEIM per i cosidetti tumori del dotto ipofisario *(Hypophysenganggeschwülste)*.

Durante i suoi studi sulla distribuzione del grasso nell'ipofisi, ERDHEIM si imbattè per caso nell'ipofisi di un vecchio, nella quale notò, la presenza di accumuli di cellule epiteliali piatte *(plattenepithelzellhaufen)* in corrispondenza della porzione iniziale del penduncolo, ai quali non diede a tutta prima grande importanza. Ma essendo poi venuto alla luce, a breve distanza di tempo, un lavoro di SAXER nel quale si accennava ad un reperto essenzialmente analogo, riscontrato in un tumore, ERDHEIM ritornò sull'argomento, intraprendendo in proposito delle ricerche sistematiche. Sebbene i reperti di ERDHEIM corrispondessero a quelli di SAXER, pure ERDHEIM non accettò l'interpretazione che SAXER ne aveva dato; e si formò la convinzione che si trattasse di epitelio proveniente dall'epitelio boccale, rimasto imprigionato nell'ipofisi durante la sua migrazione verso la base del cervello; ciò che riuscì a dimostrare in modo indubbio nelle sue ricerche successive. Ricercando però contemporaneamente nella letteratura, trovò che LUSCHKA, già molto tempo prima di SAXER, aveva segnalato un reperto analogo. Conviene ancora ricordare come, assai prima di SAXER e di ERDHEIM, in Italia PISENTI e VIOLA ed anche CASELLI avessero già osservato in alcune ipofisi la comparsa di accumuli di epitelio, coi caratteri dell'epitelio pavimentoso faringeo, situati tra il lobo anteriore e il posteriore della ghiandola, che essi considerarono come residui del dotto ipofisario. Ma queste osservazioni isolate, rimasero senza seguito e non erano a cognizione di ERDHEIM, quando questi intraprese i suoi studi sull'argomento.

Grazie alle ricerche esaurienti di Erdheim, noi ora possediamo delle notizie precise e sicure su questi accumuli di epitelio piatto e sulla loro provenienza dal dotto ipofisario. Essi si rinvengono nell'ipofisi normale dell'adulto con una grande frequenza (10 volte su 13), non però costantemente. La loro sede esclusiva è quel tratto della pars intermedia che si spinge in alto sotto forma di prolungamento linguiforme (Fortsatz) a rivestire la porzione antero-inferiore dal peduncolo e che corrisponde come l'embriologia dimostra, al punto di attacco del dotto ipofisario alla vescicola ipofisaria.

Si tratta di nidi di cellule epiteliali ben delimitati, in numero vario di due o più, così costituiti: alla periferia giacciono delle cellule epiteliali piccole, appiattite, povere di protoplasma, con nucleo piccolo, scuro, a contorni poco o punto visibili; verso il centro invece le cellule si fanno più grandi, più ricche di protoplasma, i nuclei pure più grandi e più chiari; e i contorni cellulari, ben manifesti, presentano delle spine o ponti intercellulari, analoghi a quelli dello strato di Malpighi. Non vi si rinvengono mai granuli di cheratoialina, nè perle epiteliali, nè follicoli piliferi, nè traccie di ghiandole sudorifere nè sebacee. Questi accumuli cellulari di solito sono solidi e non presentano alcun lume. Prendono la forma di piccoli cordoni ramificati, formati per lo più da due sole serie di cellule, oppure si dispongono come un cumulo centrale che mandi con prolungamenti in senso raggiato. Sebbene la comparsa di questi nidi di epitelio piatto possa sembrare alquanto strana, tuttavia essa si può comprendere bene richiamando i dati dell' embriologia, come Erdheim ha dimostrato.

Successivamente questi nidi epiteliali furono riscontrati anche da Kon, che ne parla a proposito di un tumore teratoide che presentava una struttura analoga a quella dei tumori del dotto ipofisario, e da Dialti.

Questi reperti, che Erdheim ha illustrato, ci servono bene per spiegarci, nella maniera più soddisfacente la genesi, di un gruppo abbastanza numeroso di tumori epiteliali, forse il gruppo

più importante, dopo quello degli adenomi, il gruppo dei tumori del dotto ipofisario.

*
* *

Sull'istogenesi degli altri tumori (fibromi, lipomi ecc.), che non offrono nulla di peculiare in rapporto all'organo in cui si sviluppano, c'è poco da dire. Ricorderò soltanto un'osservazione anatomica di Boyce e Beadles, la quale serve molto bene a spiegare il caso di lipoma del lobo posteriore, che Weichselbaum ha osservato nel cadavere di un tifoso.

Boyce e Beadles osservarono che nella capsula connettivale che riveste il lobo posteriore possono esistere in alcuni casi dei gruppetti di cellule adipose; ed il reperto fu successivamente confermato da Erdheim, il quale vide che delle piccole raccolte di tessuto adiposo, si possono trovare anche ai lati della ghiandola, in corrispondenza della linea di riunione dei due lobi. Questo reperto serve egregiamente per spiegarci l'origine dell'unico caso di lipoma dell'ipofisi che finora si conosca.

1. **Epiteliomi.** — Questo gruppo comprende gli adenomi, i tumori del dotto ipofisario, e alcuni casi di adenocarcinoma proprio dell'ipofisi, o metastatico.

Prima di entrare nella trattazione degli adenomi, occorre far osservare che non tutte le formazioni che noi designamo comunemente come adenomi dell'ipofisi, sono dei veri tumori. Esistono numerosi casi di processi semplicemente iperplastici, che sono stati descritti come adenomi, o come strume adenomatose (Virchow); sotto la quale denominazione è invalsa l'abitudine di classificare ogni processo, sia esso adenomatoso o semplicemente iperplastico, che porti ad un aumento di volume dell'organo.

Tali sono certamente i casi di Gauthier, Brooks, Cepeda, Schultze e Jores, alcuni dei casi di Tamburini, Vassale, Marie e Marinesco ed altri, che furono descritti come tumori ipofisari e che del tumore avevano soltanto i caratteri esteriori, mentre

dal punto di vista istologico, constavano di una semplice iperplasia del tessuto ghiandolare. E processi puramente iperplastici vennero descritti non solo come adenomi, ma persino come sarcomi (HANAU).

La confusione che si è venuta così generando tra l'adenoma e l' iperplasia, due forme che dovrebbero esser tenute assolutamente distinte, è certamente deplorevole ; ma ha la sua ragione d'essere nella estrema difficoltà che s' incontra, quando si voglia tracciare tra di esse una linea netta di demarcazione.

Le iperplasie e l'adenoma, oltre ad essere tra di loro legati da un carattere morfologico fondamentale comune, che è quello di essere entrambi costituiti da elementi che, più o meno fedelmente, riproducono il tipo strutturale e la disposizione degli elementi ghiandolari normali, presentano degli stati di transizione, che conducono insensibilmente dall'una all'altra forma. E questi stati di transizione, non soltanto si avverano nel campo della patologia ; ma anche tra quelle iperplasie e quegli adenomi che noi sappiamo manifestarsi nell' ipofisi anche in uno stato eminentemente fisiologico, vale a dire nella gravidanza, nella quale ERDHEIM e STUMME dimostrarono che, non soltanto si possono avere delle semplici iperplasie, ma, nel seno di queste, delle vere e proprie neoproduzioni adenomatose che regrediscono, a parto espletato, più lentamente e più tardivamente delle parti ghiandolari semplicemente iperplastiche.

Nè possono aver valore per l' ipofisi i criteri che, secondo BARBACCI, dovrebbero in ogni caso, all'esame microscopico, permettere di farci riconoscere in modo sicuro se si tratti di iperplasia o di adenoma. Questi criterî, secondo il chiaro patologo, dovrebbero essere tre ; ma per l' ipofisi si riducono ad uno solo, di valore molto discutibile. Non può infatti aver valore il criterio della mancanza di apparati escretori, che dovrebbe essere caratteristica dell' adenoma in confronto dell' iperplasia semplice, trattandosi di una ghiandola a secrezione interna, nella quale non esistono dotti di sorta. Nè può valere il criterio della netta delimitazione e dell' incapsulamento dell' adenoma, perchè sono

stati descritti da Benda e da Cagnetto degli adenomi dell'ipofisi, sulla cui natura non è possibile dubitare, i quali invece di essere nettamente delimitati, presentano dei confini molto sfumati, che si perdono insensibilmente nel tessuto sano circostante.

Cosicchè non resterebbe, come criterio per la diagnosi differenziale, che quello della maggiore fedeltà con cui nei processi iperplastici è riprodotta la tessitura del tessuto ghiandolare normale; criterio che ha un valore troppo relativo, per esser preso come unico elemento di diagnosi. In fatti la differenza potrà essere spiccata tra un processo di iperplasia diffuso e un piccolo adenoma tipico incapsulato; ma non sarà altrettanto manifesta fra detto processo e un adenoma che occupi tutta la ghiandola e che offra solo in minimo grado delle deviazioni dal tipo normale di struttura dell'ipofisi. Noi sappiamo d'altra parte che nell'ipofisi si possono trovare con molta frequenza processi di iperplasia, ora in forma diffusa, ora in forma circoscritta. Orbene tra una forma d'iperplasia circoscritta e l'adenoma è assai breve il passo; e nessuno può in certi casi con sicurezza affermare dove l'un processo finisca e l'altro incominci.

Detto questo, a spiegazione e quasi a giustificazione dell'andazzo che si è finora seguito e che tuttora si segue nel comprendere tra le strume ipofisarie anche i processi puramente iperplastici, veniamo in modo particolare a trattare dell'adenoma.

a) **Adenomi.** — Gli adenomi costituiscono il gruppo più importante e più numeroso dei tumori ipofisari. Dopo le ricerche di Benda e di Erdheim infatti, si può dire che i tumori dell'ipofisi siano essenzialmente costituiti da tumori del dotto ipofisario, o da adenomi.

Quando diciamo adenoma, intendiamo di comprendere in questa denominazione non solo le forme più semplici e caratteristiche, ma anche quelle più complesse (adenomi maligni) che maggiormente si distaccano dal tipo normale di struttura della ghiandola, come vedremo trattando della loro intima costituzione, dopo di avere accennato ai loro caratteri esteriori e al loro comportamento clinico.

Caratteri macroscopici e andamento clinico. — Gli adenomi si presentano di solito come tumori ben circoscritti, nettamente capsulati, globosi, a superficie liscia, raramente bernoccoluti; di consistenza variabile dalla molle elastica alla carnosa; di volume variabilissimo: da quello di una lenticchia (Löwenstein) a quello di un uovo di piccione (Loeb e Arnold, Weichselbaum, Breitner, Eisenlohr ecc.), a quello di un uovo di pollo (Ribbert, Brodowski, Weigert, Beck ecc). La loro superficie di sezione si presenta grigio rosea; può essere bruna o giallastra per speciali processi emorragici o regressivi. Hanno sede di solito nel lobo anteriore, ma possono invadere anche il posteriore e trasformare tutta la ghiandola in tumore.

Gli adenomi sono dei tumori essenzialmente benigni. Finklenburg descrive un caso di adenoma ipofisario, la cui presenza era stata diagnosticata 18 anni prima che l'ammalato venisse a morte. E Fuchs, due anni e mezzo dopo che aveva diagnosticato la presenza di un adenoma ipofisario di discreto volume, poteva ripresentare alla Società medica di Vienna l' ammalato che, nonostante il tumore, era cresciuto notevolmente di peso. Questi tumori in fatti crescono assai lentamente; non hanno nessun carattere di invadenza; estirpati non recidivano, non dànno metastasi e soltanto per la loro sede, possono produrre gravi conseguenze e diventare pericolosi, quando oltrepassino i confini della sella turcica.

Struttura istologica. — L'adenoma dell' ipofisi è un tumore fibroepiteliale che riproduce il tipo di struttura della ghiandola normale. Risulta costituito da connettivo e da epitelio disposti negli stessi rapporti che nell' ipofisi, vale a dire di cordoni di cellule annidati entro uno stroma connettivale. Il connettivo, più o meno vascolarizzato, più o meno abbondante, è costituito da travate connettivali che si irradiano dalla capsula e delimitano degli spazi alveolari di diversa forma. Di solito lo stroma è scarso e delicato; vi possono però essere notevoli variazioni quantitative e qualitative, delle quali ci occuperemo parlando delle diverse varietà di adenomi e dei processi regressivi a cui possono andare soggetti.

Tutte le varietà di cellule che abbiamo descritto nell' ipofisi normale, possono entrare a costituire l' adenoma. Generalmente però prevalgono le eosinofile *(adenoma eosinofilo)*; e l' adenoma con prevalenza di eosinofile fu ritenuto caratterisco dell' acromegalia (Tamburini, Benda, Fischer). Altra volta, ma assai più raramente, prevalgono le cromofobe e si hanno i cosidetti adenomi pallidi *(adenoma cromofobo)*, descritti da Carbone, Parodi ecc.

Da taluni si volle fare di questi due tipi di adenomi due forme assolutamente distinte; ma in verità si tratta di tumori fondamentalmente identici, nei quali solo si ha la prevalenza dell'uno o dell'altro tipo di cellule. Se poi fosse vero ciò che Löwenstein afferma, che nell'adenoma la differenziazione delle cellule avviene sempre per modificazioni della cellula cromofoba originaria, una distinzione tra adenomi cromofobi e cromofili non avrebbe ragione d'esser mantenuta.

Si suol dire che l' adenoma riproduce la struttura normale dell' ipofisi: ma questo termine riproduce, va inteso in un senso molto lato. Perchè si possono dare numerose deviazioni, più o meno spiccate, dalla norma, che possono concernere tanto lo stroma quanto il parenchima, come i rapporti tra l'uno e l'altro; e che possono condurre all' integrazione delle numerose varietà sotto cui l'adenoma si può presentare.

Per cominciare dai rapporti fra parenchima e stroma, dirò che raramente essi sono conservati come di norma. Di solito negli adenomi si ha una prevalenza grandissima dall' elemento cellulare sopra lo stroma e il connettivo è scarso, delicato, ricco di cellule, simile a tessuto citogene. Si hanno così quelle forme di adenoma molle, la cui consistenza spesso è così scarsa, che difficilmente si possono asportare in toto dalla base del cranio, anche quando la distruzione dell' osso è tale, che potrebbe permetterne agevolmente l' estirpazione. Questa spiccata mollezza del tessuto, che dipende essenzialmente dalla grandissima prevalenza delle cellule sullo stroma, può essere accentuata nei casi in cui il connettivo si presenti edematoso o in degenerazione mucosa, e le cellule in degenerazione grassa o colloide.

Altre volte ancora, per una sproporzione nella proliferazione del connettivo e dell'epitelio, o per regressione dei setti connettivali, si vengono a costituire fra gli alveoli dei setti incompleti, a guisa di gettoni connettivali o di papille, ora corte e tozze, ora lunghe e sottili, ramificate, che si spingono tra l'epitelio in via di attiva moltiplicazione; e si ha così la forma dell'*adenoma papillifero*.

Infine possono le cellule presentare una spiccata disposizione perivasale, in modo da simulare il *peritelioma* (Wolf, Kon, Schoenborn).

Maggiori deviazioni dal tipo normale, si osservano per ciò che riguarda la parte parenchimale del tumore. Le cellule non sempre mantengono il loro carattere epiteliale ben manifesto. Löwenstein, seguendo passo passo lo sviluppo dell'adenoma, ha osservato come talvolta le cellule crescono in senso longitudinale, si fanno allungate a guisa di fusi, e si orientano lungo i setti connettivali, in modo da offrire l'aspetto di un sarcoma a cellule fusate (Hoffmann). Quando invece il tumore cresce rapidamente, le cellule per lo più diventano piccole, rotondeggianti, povere di protoplasma, così da richiamare i linfociti. Anche la differenziazione dei granuli può mancare e le cellule persistere in uno stadio più giovanile del loro sviluppo. Così si comprende come molti tumori che offrivano quest'aspetto, fossero descritti come dei linfomi o dei linfosarcomi (Brigidi, Comini, Sigurini e Caporiaco, Henrot ecc.), o come semplici sarcomi a cellule rotonde (Caton e Paul ecc.) Altra volta invece gli elementi cellulari son grandi, così da simulare dei sarcomi gigantocellulari (Strümpell, Dallemagne, Griffith, Pineles, Hansemann). Se poi si pensa che queste modificazioni che presentano le cellule neoformate, nella vivacità del movimento proliferativo, si accompagnano anche a mutamenti nella loro regolare orientazione verso il tessuto di sostegno, il quale a sua volta può farsi così tenue e scarso da non lasciar riconoscere traccie della sua normale struttura, ben si comprende come spesso, all'esame dei preparati, sia difficile persuadersi della natura adenomatosa del tessuto. Così

dal tipico *adenoma alveolare,* che costituisce la forma più semplice, e che più fedelmente riproduce la struttura dell'ipofisi, si arriva, senza uscire mai dalla classe degli adenomi, alla forma più atipica e più complessa, che va conosciuta sotto il nome di *adenoma maligno o adenoma destruens.*

In questo tipo di adenoma, le cellule hanno perduto completamente la loro normale disposizione, talchè se si dovesse ammettere che adenoma è soltanto quel tumore a tipo ghiandolare, che ripete il tipo strutturale della ghiandola normale, questi dovrebbero esserne esclusi. Le cellule in fatti, si trovano sparse irregolarmente in grande quantità le une accanto alle altre, lasciando riconoscere una certa regolarità di disposizione soltanto là dove questi accumuli cellulari sono attraversati da qualche trabecola connettivale, attorno a cui l'epitelio si dispone; mentre in altri punti non è talora possibile riconoscere nessuna traccia di stroma. Anche le cellule possono presentare i gradi massimi di atipicità; sia rispetto al protoplasma, con scarsissimi granuli assai difficilmente ricoscibili, sia rispetto ai nuclei atipici, giganti, con mitosi irregolari. Cagnetto ha descritto anche certi grossi elementi polinucleati, la cui presenza, più che alla malignità del tumore, sarebbe legata alla sua concomitanza con la sindrome acromegalica, e la cui formazione è forse dovuta all' ingigantirsi di alcune cellule, nel cui interno si svolgerebbe un processo di rigogliosa moltiplicazione nucleare, al quale non corrisponde un' analoga e sincrona divisione della massa protoplasmatica.

Anche clinicamente, questa forma di adenoma assume l'andamento di un tumore maligno. Esso cresce rapidamente, oltre i confini della ghiandola, usura e corrode il pavimento della sella, invade il seno sfenoidale e le coane, i seni cavernosi, le parti vicine del cervello, le cavità orbitarie ecc; spinge in alto il pavimento del III ventricolo e può persino dare metastasi.

Questa forma di adenoma è quella che ha potuto più frequentemente fuorviare il giudizio di chi, non avendo sufficiente famigliarità con questo genere di neoplasie, e non avendo appli-

cato i metodi più recenti d'indagine per la determinazione della natura delle cellule che le costituiscono, si sentiva naturalmente attratto a considerare questi tumori come adenocarcinomi, o come sarcomi.

Noi però oggi li consideriamo come dei veri e propri adenomi, nonostante questo loro spiccato carattere di malignità.

Esemplari bellissimi di adenoma destruens sono quelli descritti da CAGNETTO e i casi operati da HOCHENEGG e illustrati, secondo i concetti moderni, da WURMBRAND.

Metastasi. — Due casi di metastasi di adenoma maligno esistono nella letteratura e sono: quello che è stato descritto da CAGNETTO, in cui si ebbero metastasi al midollo; e quello operato da SMOLER, nel quale si trovò all'autopsia, in corrispondenza del nucleo dentato del cervelletto, un nodulo metastatico dell'adenoma ipofisario operato, che non aveva dato in vita alcun segno di sè. Piuttosto che di vere metastasi, pare si tratti di un trapianto accidentale di elementi, che hanno una attitudine a proliferare maggiore degli elementi normali. Le cellule infatti che vi si rinvengono, conservano i loro tipici caratteri funzionali, contrariamente a quanto sappiamo avvenire nei carcinomi, in cui le cellule dei noduli metastatici, offrono, come quelle del tumore, caratteri più o meno spiccati di anaplasia.

Forse è possibile spiegarci il modo come le metastasi si formano, senza dover pensare ad una degenerazione carcinomatosa del tumore, richiamando quanto le ricerche di COHNHEIM, MIDDELDORPFF, NETZNER hanno messo in evidenza per le metastasi scheletriche del gozzo, specie dell'adenoma maligno della tiroide; e quanto hanno osservato per le capsule surrenali BARBACCI in casi patologici, e MANASSE e DRISSEN anche normalmente, vale a dire la spiccata tendenza che hanno gli elementi cellulari di talune ghiandole a secrezione interna ad invadere il torrente sanguigno; tendenza che si può bene ammettere anche per gli elementi dell'ipofisi, specialmente quando sia in preda ad un tumore, come era quello descritto dal CAGNETTO, in cui i rapporti dell'epitelio coi vasi neoformati o preesistenti, si erano fatti più intimi e più estesi.

Si cita pure il caso di un nodo adenomatoso metastatico nell' ipofisi, proveniente da un adenoma della tiroide.

Wolf infatti ha descritto un caso di *mestastasi di gozzo nell' ipofisi.* Si trattava di una donna di 39 anni, affetta da gozzo colloide, a carattere maligno, il quale aveva dato metastasi non solo nello scheletro, ma in numerosi altri organi (polmoni, reni ecc.) ed un grosso nodo metastatico anche nell' ipofisi, la quale era così trasformata in un tumore del volume di un uovo di gallina.

Tutti questi casi di metastasi di adenoma, sebbene descritti da autori competentissimi, lasciano adito al dubbio che, anzichè dei semplici adenomi, fossero degli adenocarcinomi; tanto contrasta il concetto di metastasi, con quello di un tumore essenzialmente benigno, quale è l'adenoma.

Processi degenerativi. — Nell' adenoma si possono altresì stabilire dei processi degenerativi che sono non ultima causa della produzione delle numerose varietà che l'adenoma può presentare. Questi processi possono colpire tanto il parenchima quanto lo stroma, o tutt' e due insieme.

Sappiamo che nell'adenoma, l'attitudine delle cellule a formare colloide e grasso non va perduta, solo il grasso si trova nelle cellule neoplastiche in gocciole più piccole e più scarse, in rapporto con la più giovane età del tessuto. Assai di frequente questo normale processo di adipogenesi e di formazione di colloide negli adenomi, è esagerato e si hanno allora le forme comuni di *degenerazione grassa o colloide* degli adenomi (Dallemagne, Breitner, Weichselbaum, Ribbert ecc.) analoghe alle forme corrispondenti che abbiamo osservato nella ghiandola normale. Si possono pure avere negli adenomi *focolai di necrosi, o focolai emorragici* (Eisenlhor, Linsmayer, Breitner ecc.) in rapporto con la difettosa vascolarizzazione del tumore. Abbiamo inoltre *la degenerazione ialina*, la quale può colpire tanto lo stroma quanto il parenchima e condurre a delle forme che richiamano molto da vicino il cilindroma (Wolf). In un caso di Ribbert, un adenoma alveolare tipico si presentava sparso di numerose

masse ialine, per lo più sferiche, raramente ovali, a strie raggiate, o a struttura concentrica, delle dimensioni di un glomerulo renale, provenienti dalla degenerazione ialina delle cellule che riempivano gli alveoli. In qualche alveolo, le più vecchie di queste masse si presentavano calcificate.

Infine gli adenomi dell'ipofisi possono andare incontro alla *sclerosi connettivale,* che rappresenta forse lo studio terminale della loro evoluzione, come fu osservato nel caso di Bonardi.

Una forma di degenerazione che merita speciale menzione è la *degenerazione cistica,* perchè essa può trasformare direttamente un adenoma in una cisti. Una buona parte infatti delle cisti dell'ipofisi, è costituita da adenomi degenerati nella loro parte centrale. Per un meccanismo che può esser vario, e imputabile sia a processi degenerativi ed emorragici, sia ad accumulo dei prodotti normali di secrezione nel centro del tumore, può accadere che questo cada in disfacimento; ed allora tutto il tumore può essere trasformato in una cavità cistica, la cui parete è costituita dalla capsula, tapezzata da uno solo o da pochi strati cellulari.

Il Cagnetto descrisse un caso assai interessante di struma destruente dall'ipofisi, in cui tutta la massa del tumore era trasformata in una voluminosa cisti, ripiena di liquido sieroso, filante, abbastanza limpido. Nè questo è il solo esemplare di adenoma dell'ipofisi in degenerazione cistica. Quando si pensi alla accentuata mollezza che di frequente presentano verso il centro le strume dell'ipofisi, il reperto della metamorfosi cistica non può far meraviglia. I tumori descritti da Duschesnau Linsmayer, Fratnick e forse anche il caso di Müller, appartengono a questa classe. E probabilmente erano di questa natura, i tumori cistici osservati al tavolo operatorio da Horsley, Hildebrandt, Eiselberg, ecc.

b) **Adenocarcinomi.** — Virchow e Rokitansky ritenevano che il cancro dell'ipofisi fosse frequente, perchè consideravano come carcinomi tutte quelle strume che avessero raggiunto un certo volume.

Carcinomi dell'ipofisi sono stati descritti da Mohr, Haber-

sohn, Laundby, Leclerc, Andry, Reygnaud ecc. Ma si tratta in genere di adenocarcinomi, i quali si differenziano dall' adenoma maligno, solo per un grado di atipicità maggiore delle cellule e un maggiore disordine nella loro distribuzione; per l' assenza quasi assoluta dello stroma e per l' accentuazione dei caratteri di malignità: invadenza, tendenza a dare metastasi ecc. Su di essi però, siccome non furono studiati secondo i più moderni concetti, si può sollevare il dubbio che non si tratti di adenomi maligni, anzichè di adenocarcinomi.

Un caso superiore ad ogni critica, sembra quello citato da Wernicke nel suo trattato delle malattie del cervello e quello più recente di Zöllner, nel quale il tumore aveva invaso l' etmoide, lo sfenoide, il seno cavernoso, le orbite, le cavità nasali, comprimendo il chiasma, il ponte, i peduncoli, gli oculomotori, il trigemino ecc.

L' ipofisi può essere inoltre sede di *noduli adenocarcinomatosi metastatici* provenienti da altri organi: come è stato descritto, per un caso di metastasi ipofisaria di adenocarcinoma dello stomaco, da Schupfer; e per due casi di metastasi di adenocarcinoma della mamella, appartenenti uno a Thoinot e Delamare, l' altro a Boyce e Beadles.

c) **Tumori del dotto ipofisario.** — Esiste un gruppo di tumori i quali, fino a poco tempo fa, hanno messo a duro cimento l' acume degli osservatori, per le difficoltà grandi che opponevano ad essere convenientemente interpretati e classificati. Si tratta di tumori a struttura varia, talora molto complessa, solidi o cistici, oppure in parte solidi e in parte cistici, i quali presentano, come carattere comune, delle zone costituite da epitelio piatto e che vennero dai diversi autori designati con le denominazioni più svariate: tumore cancroepiteliale (Saxer); dermoide in degenerazione maligna (Ingermann); cancro papillomatoso (Ziegler); papilloma ependimale (Selke, Cornil e Ranvier, Langer); sarcoma midollare (Rokitanky): osteoma (Walker); endotelioma piale cistico (Höhl), epitelioma cistico (Cestan e Halterstadt), cistosarcoma (Sonnenburg) ecc.

Le ricerche interessantissime di ERDHEIM, hanno dimostrato che questi tumori provengono dagli accumuli di epitelio piatto (plattenepithelzellhaufen) che egli ha descritto, come formazioni quasi costanti, nella pars intermedia dell'ipofisi, quali residui del dotto ipofisario. E noi oggi li raggruppiamo sotto il titolo di tumori del dotto ipofisario, in una classe ben delimitata, per la derivazione come per la struttura.

All' esame macroscopico, si presentano di solito, a differenza, degli adenomi, a superficie irregolare, bernoccoluta. Altrettanto irregolare è la superficie di sezione per la presenza di parti solide commiste variamente a cisti di diversa forma e dimensione a contenuto ora giallo ora bruno, simile a sostanza colloide.

L' esame microscopico di questi tumori dimostra che la loro struttura è assai complessa. La parte fondamentale del tumore, provenendo dai resti del dotto ipofisario, è costituita da isole, o da cordoni, variamente anastomizzati, di cellule epiteliali piatte, spinose o dentate; ma i fatti regressivi che vi si possono istituire, con la possibile formazione di cisti, la produzione di papille ecc., ne complicano assai la struttura. Se si fanno sezioni in diverse parti del tumore, si hanno reperti assai diversi, così che lo studio ne riesce estremamente difficile. Basti ricordare come uno stesso tumore, che esiste nel Museo anatomopatologico di Vienna, e che ERDHEIM riconobbe appartenere a questo gruppo, era stato prima descritto da ENGEL come " erweichtes marksarcom „ e successivamente da ROKITANSKY come " medullarcazinom „. BENDA, discutendo i casi di INGERMANN e di ZENKER, che appartengono a questo gruppo, li mette in una stessa categoria insieme coi colesteatomi, gli epidermoidi e i teratomi. Ma in realtà si tratta di tumori a sè, che debbono esser mantenuti distinti dagli altri.

I colesteatomi, per i quali ERDHEIM sostiene l'origine epiteliale, dimostrata già da BOSTRÖM contro i sostenitori della loro derivazione dell'endotelio, possono derivare da germi epidermici di qualunque parte della regione cefalica, ed occupare non soltanto la regione ipofisaria, ma qualunque parte della cavità cra-

nica. I germi epiteliali dai quali derivano i tumori del dotto ipofisario invece, sono bensì di origine ectodermica, ma non epidermica; ciò che spiegherebbe la mancanza in essi di granuli di cheratoialina e di lamelle cornee. È precisamente questa mancanza di lamelle cornee e di cheratoialina che costituerebbe, secondo Erdheim, un carattere differenziale fondamentale fra questi tumori del dotto ipofisario e i colesteatomi, gli epidermoidi e gli epiteliomi calcificati della cute. Attualmente però, in seguito alle osservazioni di Bartels e di altri, si tende a negare a questo carattere quel valore assoluto che Erdheim gli voleva annettere e si ammette che anche nei tumori del dotto ipofisario, si possa, in qualche caso, osservare cheratoialina e lamelle cornee.

I teratomi che pure esistono nell'ipofisi, come vedremo in seguito, non hanno nulla a che fare con questo genere di tumori.

Maggiore analogia essi hanno invece coi cosidetti adamantinomi dei mascellari. Tanto gli uni come gli altri in fatti, sono tumori rari, che prediligono gli individui giovani, che provengono da germi embrionali dell' epitelio boccale, che, pure presentando il quadro dell'epitelioma, non dànno metastasi, che constano entrambi di cellule dentate e spinose, che vanno incontro iu fine agli stessi processi regressivi. Tuttavia, non ostante questa quasi completa identità degli adamantinomi coi tumori del dotto, Erdheim ritiene che questi debbano esser tenuti assolutamente distinti e formare una classe a sè, sopratutto per il fatto che, mentre negli adamantinomi si può arrivare fino alla formazione di veri e propri denti, questo non si verifica mai nei tumori del dotto ipofisario.

Questi tumori possono essere solidi o cistici. Comunemente si presentano costituiti di una parte solida e di una parte cistica, commiste in varia misura. Solo raramente sono stati osservati tumori totalmente solidi, come nei casi di Ingermann, Ziegler, Saxer ecc., o totalmente cistici, come nei casi di Zenker Wagner, Sonnenburg, Selke ecc., nel caso antico e molto dubbio di Bonnet (citato da Zenker), in cui la cisti sarebbe stata così voluminosa da contenere due libbre di liquido e nel caso di

Aberkrombie, in cui il contenuto della cisti sarebbe divenuto purulento. Generalmente, anche quando il tumore è prevalentemente solido, suole presentare in qualche punto una o più piccole cisti; come pure nelle pareti dei tumori prevalentemente cistici, si sogliono sviluppare dei cordoni epiteliali solidi.

La parte solida di questi tumori è costituita da isole o da cordoni variamente anastomizzati di cellule epiteliali piatte, dentate o spinose, oppure del tipo delle cellule basali, a struttura fibrillare. Qualche volta si osserva un accenno alla disposizione concentrica di queste cellule nei loro alveoli: le cellule centrali si mantengono grandi, quelle della periferia invece si appiattiscono e si dispongono attorno alle prime, in modo da richiamare lontanamente la disposizione delle perle epiteliali dei cancri cutanei. Non si riscontrano mai, secondo Erdheim; solo eccezionalmente, secondo Bartels, granuli di cheratoialina e lamelle cornee; mai assolutamente traccie di follicoli piliferi, nè di ghiandole sudorifere nè sebacee. Un fatto molto notevole e che imprime a questi tumori una fisionomia caratteristica, è la grande tendenza dello stroma e del parenchima ad andare incontro a processi degenerativi, con formazione di focolai di necrosi e di calcificazione e talora persino con produzione di vere e proprie ossificazioni, per metaplasia del connettivo di sostegno.

Le cisti, uniche o multiple, sono generalmente rivestite da uno o più strati di cellule epiteliali piatte, cubiche, o cilindriche, disposte a palizzata, nelle quali si possono verificare gli stessi focolai di necrosi, di calcificazione ecc. di cui ho già parlato e che possono talora mancare, così che la cavità cistica risulti limitata direttamente dal connettivo. Il contenuto è costituito alle volte da un liquido sieroso, altre volte da un detrito d'aspetto colloide, giallo o bruno, contenente corpuscoli rossi e bianchi, cristalli di colesterina, gocciole di grasso, cellule epiteliali esfoliate.

Queste cisti possono avere due derivazioni distinte, o dalla distruzione della parte centrale degli zaffi epiteliali (cisti epiteliali); e sono le più piccole e le meno numerose; oppure dalla fluidificazione, per degenerazione, dello stroma e dei vasi: e in questo caso, possono raggiungere un volume considerevole.

Questi tumori possono assumere un andamento benigno o maligno e possono aver sede nell'ipofisi o nell'infundibolo, corrispondentemente alla sede dei nidi epiteliali da cui traggono origine.

Erdheim, tenendo conto di questi caratteri, ha diviso i suoi casi in quattro gruppi.

1° Tumori benigni, aventi sede nell'infundibolo, (caso VI e VII). Si tratta di semplici cisti papillari, le quali giacciono tra la base del cervello e la faccia superiore dell'ipofisi, spingendo in alto il pavimento del terzo ventricolo e producendo un appiattimento dell'ipofisi.

2° Tumore benigno, sviluppatosi nell'ipofisi (caso V). Si tratta di una cisti voluminosa, che sollevava alquanto il diaframma della sella; ma si sviluppava prevalentemente verso il basso, usurando la base del cranio e facendo sporgenza alla volta faringea.

3° Tumori benigni, sviluppatisi nell'infundibolo (caso I, II e III). Nel primo caso, il tumore era solido e spingeva in alto il pavimento del terzo ventricolo, comprimendo l'ipofisi e invadendola. Negli altri due casi, il tumore si sviluppava nella parte alta dell'infundibolo e tirava in basso il pavimento del terzo ventricolo, appiattendo leggermente l'ipofisi.

4° Tumore maligno, sviluppatosi nell'ipofisi (caso IV.) Il suo sviluppo era intrasellare, comprimeva l'ipofisi e invadeva il cervello alla base, respingendo il chiasma verso l'innanzi.

Oltre i casi di Erdheim e quelli che egli ha riconosciuto appartenere a questa categoria, tra i tumori già riferiti nella letteratura sotto le denominazioni più svariate; altri se ne conoscono, di tumori del dotto ipofisario, pubblicati successivamente. Sono questi i casi di Fahr, Höhl, Babinski, Onanoff, Walker; due casi, uno solido e uno cistico, di Bregmann e Steinhaus, che gli autori vorrebbero chiamare semplicemente epiteliomi piatti dell'ipofisi; il caso di Lawson, di tumore congenito, in un bambino di 2 giorni, costituito da epitelio pavimentoso stratificato con delle cisti epiteliali; i due casi analoghi di Cu-

STRING; quelli di NAZZARI, in cui i tumori erano cistici, come nei casi di ZENKER, WAGNER ecc.; il caso recentemente operato da MIXTER, per il quale l'autore ha proposto la denominazione di epitelioma congenito; inoltre i casi operati da HALSTEAD e da KILIANI e i casi recentissimi di STRADA.

In questo gruppo di tumori del dotto ipofisario, si deve molto probabilmente far rientrare anche il caso descritto da MASERA, in cui il tumore, anzichè avere il suo punto di partenza dall'ipofisi, che era solo compressa e invasa parzialmente in via secondaria, proveniva molto verosimilmente da residui cranio-faringei del dotto ipofisario.

Questa ipotesi mi sembra tanto più verosimile in quanto è stato da ERDHEIM dimostrata la possibilità che dei tumori derivino, oltre che dai residui intraipofisari del dotto, anche dai germi aberranti di tessuto ipofisario o dalle ipofisi accessorie che, come hanno dimostrato le ricerche di ERDHEIM, di HABERFELD, di CIVALLERI e di altri, si possono trovare sparse lungo tutto il cammino percorso dal germe ectodormico ipofisario, nella sua emigrazione dalla volta faringea fino alla base del cervello.

Un caso solo di questo genere fu descritto finora da ERDHEIM, in un acromegalico, sotto il titolo di *tumore ipofisario a sede non comune*. All'autopsia di un individuo morto per acromegalia, ERDHEIM trovò l'ipofisi intatta, così che egli pensò a tutta prima si potesse trattare di un caso di acromegalia senza tumore ipofisario. Se non che, un esame più accurato della base del cranio, dimostrò la presenza di un tumore, nascosto nel centro del corpo dello sfenoide, in una cavità ossea, che esso vi si era scavata, e che occupava completamente. All' esame microscopico, il tumore si presentava costituito come i comuni adenomi maligni a tipo di eosinofile.

Si trattava dunque di un adenoma, derivato da un germe aberrante di tessuto ipofisario, situato nel corpo dello sfenoide: l'ipofisi faringea era normale, normale l'ipofisi cerebrale e i nidi di epitelio piatto in essa contenuti.

Siffatta localizzazione di un adenoma, è assolutamente sin-

golare e non è stata ancora descritta in nessun altro caso. Noi sappiamo bensì che gli adenomi dell'ipofisi e specialmente gli adenomi maligni e gli adenocarcinomi, hanno tendenza a svilupparsi verso il fondo della sella turcica, e ad invadere il seno sfenoidale. Ma in questo caso le condizioni sono assolutamente peculiari. Qui si tratta di un tumore il quale si è sviluppato al di fuori dell'ipofisi, al di fuori e al disotto della sella, provenendo da uno di quei germi che le ricerche di Haberfeld ecc., dimostrarono esistere lungo tutto il cammino percorso dal germe ipofisario nella sua ascesa dalla faringe verso il cervello.

Questo caso descritto da Erdheim, allarga di molto il campo dei tumori da residui del dotto ipofisario. È lecito supporre che anche dall'ipofisi faringea, si possano sviluppare tumori di questo genere, quantunque finora non siano ancora stati osservati.

L'importanza poi di questo caso per la teoria ipofisaria dell'acromegalia, è grandissima. La teoria di Benda, secondo la quale l'acromegalia dipende essenzialmente dall'adenoma eosinofilo dell'ipofisi, trova in questo caso, un validissimo appoggio; poichè esso può lasciar credere che, anche in quei casi che si sono descritti di acromegalia senza adenoma dell'ipofisi, questo esistesse al di fuori dell'ipofisi cerebrale e fosse passato inosservato. Anche in questo caso in fatti, se non si fosse proceduto ad un esame minuzioso del corpo dello sfenoide, il tumore non sarebbe stato svelato e avremmo così avuto un caso di più di acromegalia senza tumore.

2) Connettivomi. — I tumori ipofisari di origine connettiva, sono stati ridotti enormemente di numero, dopo che le ricerche di Benda dimostrarono che la maggior parte dei sarcomi dell'ipofisi, descritti come tali, non erano altro che degli adenomi.

Essi costituiscono, ad ogni modo, un gruppo interessante. Vi appartengono alcuni fibromi, un lipoma, forse alcuni emangiomi e quei pochi sarcomi che hanno resistito ai colpi della critica.

a) **Fibroma.** — Il primo caso di fibroma dell'ipofisi che sia stato descritto, è quello di Chiari (1880). Si trattava di un

piccolo tumoretto, come un fagiolo, che si era sviluppato nel contesto del lobo anteriore, dallo stroma di sostegno. Successivamente HUTCHINSON ne osservò un altro caso, di provenienza dal lobo nervoso; il lobo ghiandolare, compresso e atrofizzato dal tumore, era ridotto a forma di mezzaluna, di volume uguale ad un terzo del normale. Il tumore era costituito da connettivo giovane.

Questo caso è stato citato da BENDA, il quale a sua volta descrive un piccolo fibroma, da lui riscontrato in corrispondenza del peduncolo ipofisario.

b) **Lipoma.** — L'unico caso descritto nella letteratura, è quello di WEICHSELBAUM. Esso fu riscontrato all'autopsia di un soldato, morto di meningite tifosa. Aveva sede nel lobo posteriore, che occupava quasi totalmente; mentre il lobo anteriore non presentava nulla di anormale.

Il tumore si presentava costituito di due piccoli nodetti globosi, riuniti da un ponte di tessuto adiposo, grossi l'uno come un pisello, l'altro come un grano di miglio. All'esame microscopico, si mostravano costituiti esclusivamente di tessuto adiposo: erano insomma dei veri e propri piccoli lipomi.

La comparsa di un lipoma nel lobo posteriore riusciva inesplicabile a WEICHSELBAUM; perchè allora si riteneva che il lobo posteriore non contenesse traccie di adipe. Egli pensò quindi che si trattasse di un tumore eteroplastico. Più facile ne riesce a noi l'interpretazione, dopo le ricerche di ERDHEIM, alle quali ho già accennato, che dimostrarono nell'ipofisi normale la presenza di una zolla di tessuto adiposo nel lobo posteriore e ai confini tra i due lobi.

All'infuori di questo, non si conoscono altri casi di lipomi dell'ipofisi. Solo MEKEL, nel suo trattato di Anatomia patologica, fa menzione di un lipoma, grosso come una nocciola, situato al disotto del chiasma, immediatamente al davanti dell'ipofisi, senza però precisare i rapporti che esso assumeva con la ghiandola.

c) **Angioma.** — CASELLI descrisse un esemplare di ipofisi di un individuo morto per impiccagione, in cui l'ipofisi, oltre ad

essere notevolmente aumentata di volume, aveva assunto uno sviluppo notevole e presentava un particolare turgore dei vasi, alcuni dei quali erano così ampi e dilatati, da costituire delle vere lacune e da presentare nei preparati l' aspetto di un angioma. E Benda, a proposito dei processi regressivi a cui può andar incontro l' ipofisi, dice che in talune forme di degenerazione del parenchima ghiandolare, si può avere la comparsa di ectasie vasali e talora di vere neoformazioni, vascolari da dare al tessuto della ghiandola l' aspetto di un vero cavernoma. Figure di questo genere sono state osservate nelle ipofisi dei cretini anche da De Coulon. E si potrebbe far questione se l'ectasia vasale sia un fatto primario o secondario alla degenerazione del parenchima ghiandolare.

Evidentemente queste disposizioni e le condizioni analoghe di abnorme sviluppo dei vasi, che si possono avere nei tumori che vennero descritti come sarcoma angiomatodes (Pechkranz) sarcoma teleangectasico emorragico (Kon e Cagnetto), adenoma angiomatoso (Loeb e Arnold) ecc., non hanno nulla a che fare cogli angiomi veri e propri. Nè sarebbe giustificata la presenza di questo paragrafo, nella trattazione dei tumori, se non fossero stati descritti, da alcuni autori inglesi (Waddel, Roxburg e Collis, Hunter), delle forme vere e proprie di emangiomi dell' ipofisi, i quali hanno diritto di essere considerati come un gruppo di tumori a sè.

d) **Sarcoma.** — Nella letteratura si trovano descritti numerosi casi di sarcoma, dei tipi più diversi: a cellule rotonde (Caton e Paul), a cellule fusate (Hoffmann), a cellule giganti (Griffith, Pineles, Dallemagne, Strümpell ecc.), linfosarcomi (Heusser, Henrot, Comini ecc.), cilindromi (Wolf), periteliomi (Kon, Schoenborn, Wolf ecc.) Ma abbiamo già visto come essi siano suscettibili di tutt' altra interpretazione.

È difficile dire se l' interpretazione che Benda e i suoi seguaci diedero di molti dei sarcomi descritti nella letteratura, sia applicabile a tutti; perchè di molti non esistono esami istologici sufficientemente particolareggiati, per permettere delle con-

clusioni diagnostiche sicure. Certo, da che i tumori dell' ipofisi vengono studiati secondo i moderni criteri, il numero dei sarcomi va sempre più riducendosi ; così che noi ora siamo indotti a ritenere quali veri sarcomi soltanto quelli per i quali si può dimostrare che i loro elementi non hanno nulla in comune cogli elementi ghiandolari del lobo anteriore ; ma provengono dalla capsula o dallo stroma, comprimendo o invadendo solo in via secondaria il parenchima, oppure provengono addirittura dagli elementi del lobo posteriore, o dalla regione ipofisaria.

Come vero sarcoma dell'ipofisi, pare si debba considerare il caso di Kon, per lo studio accurato che l'autore ne fece, tenendo conto dei criteri più moderni di diagnosi. In fatti, sebbene riconoscesse l'estrema somiglianza delle cellule del suo tumore con quelle dell' adenoma, pure Kon ritenne trattarsi di vero e proprio sarcoma per la disposizione di queste cellule e per la loro dimostrata indipendenza dagli elementi ghiandolari dell' ipofisi, la quale era solo compressa e atrofizzata in via secondaria dal tumore. Probabilmente il tumore, in questo caso, aveva avuto il suo punto di partenza dalla capsula. Un caso analogo è quello descritto da Cagnetto, di sarcoma paraipofisario, in una ragazza di 9 anni, che morì in istato gravissimo di cachessia, pesando appena kg. 13,30. Il sarcoma schiacciava l' ipofisi, riducendola e trasformandola in una lamina di tessuto ghiandolare, affatto mancante di cellule cromofile. Non esisteva più traccia del lobo posteriore, dal quale presumibilmente il tumore si originava.

Così non si può sollevare nessun dubbio sulla natura veramente sarcomatosa di un nodulo metastatico di sarcoma a cellule rotonde nell'ipofisi. Il tumore primitivo aveva sede nel rene sinistro ed aveva dato metastasi nella sella turcica, nelle cavità orbitarie, nello scheletro, nelle ghiandole epigastriche, mediastiniche ecc. ed un nodo che si era andato a insediare nell'ipofisi, occupandone una buona metà.

3) **Teratomi.** — I teratomi ipofisari, comprendono tutte le forme, dalle più semplici alle più complesse. Appartengono a queste ultime le più antiche osservazioni che sono state riferite come teratomi ipofisari, quelle cioè di WEGELIN e di RIPPMANN, di grosse inclusioni fetali parassitarie (foetus in foetu) che, giacendo in parte nella cavità bucco-faringea, in parte nella cavità cranica, possedevano un cordone di congiunzione che riuniva le due parti, passando attraverso la sella. Per la loro costituzione assai complessa, contenendo delle parti fetali vere e proprie, questi tumori si ricollegano strettamente con le mostruosità (epignati); e l'origine loro è probabilmente da riportarsi alla compenetrazione di due germi, di cui uno solo si è sviluppato completamente, mentre l'altro, arrestatosi nel suo sviluppo, è rimasto come un parassita incluso nella compagine del primo.

Teratomi nel senso vero della parola, alla cui costituzione prendono parte elementi di derivazione dai tre foglietti blastodermici, sono stati descritti da BECK, HECHT, KON nell'uomo; da MARGUGLIÈS nel coniglio.

Nel caso di BECK, a differenza di quelli sopra citati, il tumore, limitato alla regione ipofisaria, non si associava a nessuna altra anomalia di sviluppo e non conteneva organi o parti fetali, sebbene fosse costituito da tessuti provenienti dai tre foglietti germinativi. Il tumore aveva raggiunto il volume di una noce ed aveva invaso completamente la regione dell'ipofisi, della quale non si vedeva più traccia. Era stato trovato dal Prof. CHIARI all'autopsia di una donna di 74 anni. L'esame istologico dimostrò che il tumore era costituito da tessuto mucoso tenue, da osso e da cartilagine. Conteneva inoltre delle cavità cistiche rivestite, alcune da epitelio piatto, altre da epitelio cilindrico, ammassi di sostanza colloide e 14 denti, con smalto e dentina.

L'altro caso di teratoma vero, è stato rinvenuto da KON in un cretino di 37 anni. Occupava la regione dell'infundibolo e comprimeva l'ipofisi. Anche questo tumore conteneva elementi provenienti dai tre foglietti blastodermici, essendo costituito da epitelio piatto, disposto ad isole e circondato da tessuto

di nevroglia, di provenienza dal foglietto esterno; da lamelle ossee ben sviluppate con midollo osseo, da cartilagine e da connettivo, tutti provenienti dal mesoderma; infine da tessuto della chorda dorsalis, proveniente da una differenziazione del foglietto interno.

Il terzo caso descritto come teratoma vero, è quello di Hecht, operato, con esito infausto, da Mac Arthur in una ragazza di 11 anni, l'8 giugno 1908. Esso però era costituito essenzialmente da elementi epiteliali, derivanti da quelli del lobo anteriore e da un tessuto osteoide in diversi stadi di sviluppo. Quindi piuttosto che un vero teratoma, era un tumore teratoide, come quello che Benda descrisse in un nano. Il tumore in questo caso, grosso come una nocciuola, giaceva profondamente nella sella turcica e all'esame microscopico, si presentava costituito da elementi provenienti solo dall' ecto- e dal mesoderma. Non conteneva nessun elemento endodermico.

Come tumore teratoide, va pure considerato il caso riferito da Graehl e quello che Margugliès ha rinvenuto nell'ipofisi di un coniglio, costituito da tessuti assai vari ed altamente organizzati, contenendo una cisti ad epitelio vibratile, tratti di mucosa coi caratteri della mucosa del fondo dello stomaco e della regione pilorica, cartilagine ialina, fibre muscolari striate, ecc., nel quale mancavano però elementi epidermoidali.

Io non starò a ripetere qui le varie teorie che sono state emesse per spiegare la genesi dei teratomi. Osserverò solo con Barbacci, che nell' ipofisi e nella regione ipofisaria, abbiamo condizioni particolarmente favorevoli, per l'insorgenza dei teratomi; così favorevoli, che è forse da meravigliare, come disse Hecht, che essi non siano più frequenti di quello che non appaia dai pochi casi riferiti. Queste condizioni favorevoli starebbero in ciò, che il cosidetto angolo ipofisario in cui si forma la tasca di Rathke è il punto a livello del quale " vi è confluenza maggiore di elementi di origine diversa, venendo tra loro a contatto il seno orale, l'intestino cervicale, la chorda dorsalis, il substrato embrionale dell' ipofisi e le protovertebre craniali ".

*
* *

Cito da ultimo, a guisa di appendice, alcuni casi che costituiscono delle vere rarità anatomiche e che non meritano una trattazione speciale. Si tratta di casi che gli autori si tramandano a vicenda; ma dei quali non mi fu possibile rintracciare nell' originale una descrizione soddisfacente. Essi sono un caso di *psammoma*, riferito semplicemente, senza alcun particolare, da Benda; un caso di *glioma*, appartenente a Bury, del quale pure non mi fu possibile rintracciare il reperto; un caso di *mioneuroma* (Uthoff); due casi di *cisti da echinococco* (Soemmering e Davaine) e finalmente un caso di *endotelioma* di Stewart, non conosciuto nel reperto istologico e un altro di Addari, nella cui descrizione non si rinvengono dati sufficienti per poter affermare, in modo assoluto, la sua natura endoteliomatosa e autorizzarci a classificarlo in un gruppo distinto dagli adenomi ipofisari a disposizione perivasale.

Alterazioni secondarie ai tumori dell' ipofisi.

I tumori dell' ipofisi, a seconda che si sviluppano verso il seno sfenoidale o verso la cavità cranica, possono dare origine a due ordini di alterazioni anatomiche, che meritano di esser prese separatamente in considerazione: 1° alterazioni della sella turcica; 2° alterazioni degli organi della base del cervello.

Si può dire che non vi sia tumore della pituitaria che non determini qualche modificazione nella sella turcica (Sternberg). Questa si presenta di solito allargata in tutti i suoi diametri e approfondita. Qualche volta invece si può avere un allargamento e un approfondamento della cavità della sella, rimanendo immutato l' ingresso; o viceversa un ampliamento di questo, senza un corrispondente ingrandimento della cavità.

A questi tre tipi di alterazione della sella, si può arrivare sia per un semplice spostamento delle parti ossee che delimitano

la sella, sia per un processo di atrofia e di usura delle medesime. Nel primo caso, il pavimento della sella viene spinto in basso dal tumore che si espande; e il dorsum sellae modifica la sua inclinazione. Nel secondo caso, si assiste ad un vero fatto di usura e di distruzione delle parti ossee, che si fa specialmente a carico delle apofisi clinoidee posteriori; ma che può anche estendersi al fondo e da ultimo alle apofisi clinoidee anteriori. La distruzione dell' osso può in certi casi estendersi, oltre che al pavimento della sella, anche alla lamina inferiore del corpo dello sfenoide e il tumore affiorare immediatamente al di sotto dello mucosa che riveste la volta del faringe (HANSEMANN).

CHIARI ha per il primo dimostrato la possibilità che i tumori dell' ipofisi possano aprirsi da sè la via verso il seno sfenoidale, il naso e il faringe, e dar luogo ad una meningite mortale.

Della prima modalità di alterazione della sella, per spostamento del fondo, esiste un bellissimo esemplare nel Museo Anatomico della nostra Università. È una testa di adulto sezionata, verticalmente in senso frontale. La sezione cade a metà circa della volta faringea e divide la sella turcica in due parti. La sella turcica si presenta notevolmente aumentata di volume, specie nel senso della profondità ed è trasformata in una cavità sferica del volume di una grossa nocciola, per essersi il pavimento della sella spinto in basso fino a toccare la lamina inferiore del corpo dello sfenoide, riducendo di molto la cavità del seno sfenoidale. L'ipofisi, in questo caso, pare fosse trasformata in una cavità cistica, di cui si vede conservata la parete, che tappezza la cavità della sella e al cui fondo si vede aderire il peduncolo.

La seconda modalità di alterazione della sella, per usura del pavimento, è chiaramente rappresentata in un esemplare inedito che esiste nel Museo Hunteriano di Londra, del quale ho potuto ottenere, per gentile concessione del prof. KEITH, la fotografia che riproduco (vedi Tavola fig. 1). Oltre che essere uno splendido esemplare di adenoma dell'ipofisi, e dare un'idea esatta del modo di svilupparsi dentro la sella e verso il cervello di

questi tumori, questa fotografia si presta bene per dimostrare l'alterazione del fondo della sella per usura, essendo in questo caso andato completamente distrutto il fondo della sella ed avendo il tumore completamente invaso il seno, fino alla lamina sfenoidale inferiore, la quale non è neppure integra, ma in parte usurata. Essendo la sezione praticata in senso sagittale, essa dà anche un' idea dell' aumento del diametro longitudinale della sella, prodotto dal tumore.

Una modalità assai rara a interessante, dal punto di vista chirurgico, di modificazione dei rapporti tra sella turcica e seno sfenoidale è stata descritta da Schloffer in uno dei preparati del Museo anatomopatologico di Praga, di cui egli ha riprodotto le fotografie, nella sua opera sulla Chirurgia dell'ipofisi. Appare dall' esame del caso II di Schloffer, come il seno sfenoidale si trovi situato anzichè, al disotto della sella turcica, al davanti di essa e ad un livello assai più alto del pavimento della sella; come se la sella fosse stata spinta in basso e in dietro dal tumore che vi si è sviluppato. All' atto operativo, ove questa disposizione non fosse stata prima riconosciuta mediante la radiografia, se si fosse proceduto alla ipofisiectomia per la via transfenoidale, sarebbe accaduto all' operatore, aprendo la volta del seno sfenoidale, di cadere, anzichè nella sella turcica, a ridosso del tumore, direttamente nella cavità cerebrale, contro la base del cervello.

Esaminando alcune sezioni sagittali di crani del Museo Anatomico della nostra Università, io mi sono potuto convincere che questa disposizione descritta da Schloffer, non è del tutto eccezionale; non solo, ma che essa non è legata alla presenza e all'azione del tumore ipofisario, come Schloffer ritiene, perchè la si può rinvenire in crani nei quali la sella turcica ha proporzioni e conformazione perfettamente normali.

Sono stati anche rinvenuti, come reperti affatto eccezionali in concomitanza con tumori ipofisari, degli osteofiti della sella turcica (Sternberg). E Brigidi ha descritto due processi clinoidei abnormemente lunghi e acuminati, in un cranio di acromegalico.

***

Per poco che il tumore oltrepassi i confini della ghiandola verso l'alto, viene a far pressione sul tuber cinereum e sul pavimento del III ventricolo (Uthoff) e a provocare spostamenti e deformazioni negli organi della base del cervello.

Il chiasma dei nervi ottici, di solito viene spinto all'innanzi ed appiattito, ridotto come un nastro, che può raggiungere 1 cm. - 1 cm. 1/2 di larghezza e 1–2 mm. di spessore (Sternberg). Anche gli ottici possono venir schiacciati (Fritsche, Klebs, Dallemagme ecc.) e i tratti ottici compressi e invasi dal tumore (Roxburgh e Collis).

Il tumore frequentemente fu visto produrre un appiattimento del ponte (Wollemberg, Leber. Berger, Mensinga, Gut, Zöllner, Grahl) e persino, in casi assai più rari, del midollo allungato (Grahl), dei peduncoli cerebrali (Petrina, Cunnigham), di un peduncolo cerebellare (Petrina).

In qualche caso, il tumore raggiunse tale volume (come nel caso di Mossé e Daunic, in cui misurava cm. 6 di lunghezza, cm. 7 di larghezza e pesava gr. 36), da far sentire la sua azione anteriormente, sui lobi frontali, lateralmente, sul gyrus uncinatus (Gauthier, Claus e Van der Stricht) e posteriormente, fin sul trigemino (Zöllner, Loeb e Arnold). Schuster spiegava i disturbi psichici che possono accompagnare i tumori dell' ipofisi, ammettendo una compressione del tumore sui lobi frontali, come fu constatato nel caso di Woegelin, in cui il tumore, grosso come un uovo di pollo, si era scavato una vera nicchia nella faccia inferiore dei lobi frontali.

Nei casi in cui il tumore ha spiccati caratteri di malignità, può invadere anche le orbite, producendo esoftalmo (Rothmann, Zöllner). Altra volta lo sviluppo si fa in modo asimmetrico, da un sol lato, con spostamento del seno cavernoso e con compressione degli organi in esso contenuti (Pineles, Arnold ecc).

Cap. V.

SINTOMATOLOGIA

La sintomatologia delle affezioni dell' ipofisi si compendia, in ultima analisi, nella sintomatologia dei tumori di questa ghiandola. Poichè sembra veramente che la pituitaria, per attirare l' attenzione del patologo, debba, come ben disse il Caselli, oltrepassare i confini della sella turcica.

Comprendo sotto il nome generico di tumori, in senso clinico, non soltanto i blastomi veri e propri, ma le neoformazioni di origine infimmatoria, le cisti semplici e parassitarie, tutti quei processi insomma che, conducendo ad un aumento di volume dell' organo, sebbene siano profondamente diversi gli uni dagli altri per la loro natura, si equivalgono clinicamente nelle loro manifestazioni.

La sintomatologia dei tumori ipofisari, è assai varia e multiforme. Nè si può dire che esista un quadro sintomatologico ben definito; ma si conosce tutta una serie di casi clinici i quali, colla somma della loro somiglianze e con la varietà delle reciproche differenze, ci permettono di raccogliere e di ordinare un complesso di sintomi, dai quali il quadro clinico scaturisce.

E anzitutto, volendo studiare la sintomatologia dei tumori ipofisari, conviene distinguere tra quelle manifestazioni che sono l' espressione clinica del tumore intracranico e sono legate alla sua azione meccanica di compressione, diretta sul cervello complessivamente (sintomi cerebrali diffusi), o sopra alcune zone determinate di esso (sintomi a focolaio); dai disturbi generali, dovuti all'alterata funzione della pituitaria, considerata come ghian-

dola a secrezione interna, (acromegalia, distrofia adiposo-genitale, cachessia, glicosuria ipofisaria ecc.).

Questi due gruppi fondamentali di sintomi, possono nei singoli casi esistere separatamente, oppure fondersi e complicarsi variamente e in diversa misura tra di loro; così che se ne hanno dei quadri clinici profondamente diversi. Mentre da un lato vi sono casi in cui la sintomatologia del tumore è assente quasi totalmente e in cui predominano i fatti di ingigantimento acromegalico, di adiposità, di infantilismo ecc., altri ve ne sono che decorrono e compiono la loro evoluzione, senza dar luogo ad alcun disturbo trofico e nei quali esistono invece isolatamente i sintomi del tumore; altri infine, nei quali i disturbi trofici si trovano in varia misura combinati coi sintomi del tumore. E tra questi, mentre talora prevalgono i sintomi generali del tumore endocranico, (cefalea, vomito accessi epilettiformi ecc.); senza alcun fenomeno che parli positivamente per la sede ipofisaria del tumore, altra volta e più spesso invece, sono i sintomi a focolaio, e specialmente i sintomi oculari, che tengono quasi esclusivamente il campo.

Occorre quindi, nella esposizione analitica dei sintomi delle affezioni dell' ipofisi, trattare separatamente, prima dei sintomi del tumore ipofisario e successivamente delle sindromi distrofiche che ad esso si possono associare.

Prima però di accingermi ad esporre la sintomatologia dei tumori ipofisari, stimo opportuno far precedere la pubblicazione particolareggiata dei casi inediti di tumori dell'ipofisi, operati a Londra da Sir Victor Horsley, che io ho potuto, per gentile concessione dell' illustre chirurgo, raccogliere e studiare.

Si tratta di dodici casi di tumori dell' ipofisi, appartenenti alcuni alla sua pratica ospitaliera nel National Hospital (Queen Square), altri alla sua pratica privata, dei quali mi fu possibile raccogliere le storie cliniche, in parte dai protocolli dell'Ospedale, in parte dagli appunti personali, o da comunicazioni orali del chiarissimo Professore.

Di due casi soltanto, del primo (caso Laundy) e dell' ultimo

(caso KNIGHT), non sono riuscito ad avere notizie dettagliate e precise. Degli altri dieci riferisco le storie in extenso.

Esse costituiscono, nel loro insieme, una raccolta di fatti e di documenti assai interessanti, dei quali mi potrò largamente giovare nella trattazione della sintomatologia dei tumori ipofisari.

I.

E. Watkinson, d'anni 29, ammogliato, commesso bancario, da Londra. Ammesso al National Hospital il 13-IV-1904. Dimesso il 13-VII-1904.

Anamnesi. — Nulla di notevole nell' anamnesi famigliare. Genitori sani; numerosi fratelli e sorelle tutti viventi e sani, ad eccezione di tre, morti nell' infanzia. Nessun accenno a malattie nervose. Nell' anamnesi personale sono da ricordare: un' enterite grave, sofferta quand' era bambino e una erisipela, all'età di 15 anni. Del resto ha goduto sempre buona salute; solo va facilmente soggetto a leggieri raffreddori.

È astemio e non sofferse alcuna infezione venerea.

Intelligenza media: frequentò le scuole con buon risultato e poi attese al suo ufficio di impiegato in una banca.

Pare che la sua vista non sia stata mai perfettamente buona. Fin da bambino dice di essere stato miope. Ma egli cominciò propriamente a lamentarsi della vista, da quando conobbe per la prima volta sua moglie, circa sette anni fa. Da tre anni circa, la vista andò indubbiamente peggiorando così da impedirgli di continuare nel suo lavoro. Egli si fece allora vedere da un oculista di Birmingham, il quale gli avrebbe detto che egli " non vedeva bene con una parte di ciascuna retina ". D'allora il peggioramento della vista continuò rapidamente, specie negli ultimi sei mesi, durante i quali divenne assolutamente incapace di vedere coll'occhio sinistro, se chiudeva il destro.

Nessuna sensazione anomala soggettiva.

Degli altri sintomi, uno dei più precoci a comparire fu la diminuzione dapprima e poi la perdita assoluta di ogni stimolo e di ogni facoltà sessuale. La diminuzione comparve tre anni prima; e da due anni circa, non ebbe più alcun eccitamento, nè fece alcun tentativo di coito.

La memoria, che non fu mai buona, è andata sensibilmente peggiorando negli ultimi mesi, secondo quanto riferisce la moglie, alla quale si devono le notizie raccolte, dato lo stato deplorevole a cui è ridotta attualmente la memoria dell' ammalato. Essa è ugualmente cattiva per i fatti antichi e per i recenti.

Contemporaneamente alla perdita della memoria, anche il carattere divenne apatico.

Negli ultimi sei mesi comparve sonnolenza; anche lungo il giorno, l'ammalato s'addormenta facilmente e dorme profondamente.

L' attenzione è indebolita: egli è incapace di concentrarla sopra qualunque oggetto e deve dipendere per ogni cosa da quelli che lo circondano; perchè, essendo incapace di pensare, è anche incapace di agire.

Qualche volta fu assai irrequieto, così da non poter mantenersi per un certo tempo in nessuna determinata posizione.

Qualche altra volta sofferse di allucinazioni. Non pare che abbia sofferto mai cefalee; ma si lamenta spesso di un senso di pesantezza o di stanchezza al capo.

Non vomito, nè vertigini. Nessuna modificazione nel volume delle mani e dei piedi; solo sua moglie trova che la sua fronte è più sporgente di quello che non fosse prima che si ammalasse. L' andatura è cambiata negli ultimi sei mesi: essa è diventata più lenta e strascicata. Nella stazione eretta, l'a. porta il tronco un po' inclinato all' innanzi.

Stato presente. — L' a. si lamenta sopratutto dei disturbi visivi e della perdita della memoria.

È un uomo di media statura, di costituzione scheletrica regolare, in buono stato di nutrizione.

La fronte è alta e le bozze frontali sporgenti; ma non vi è altra deformità dello scheletro.

Le mani e i piedi hanno proporzioni normali, le dita sono piuttosto sottili e affusolate.

Nulla di notevole all'esame del torace e dell'addome.

L' aspetto dell' ammalato è apatico. Egli è apparentemente incapace di concentrare intensamente la sua attenzione e di tenerla fissa per qualche tempo.

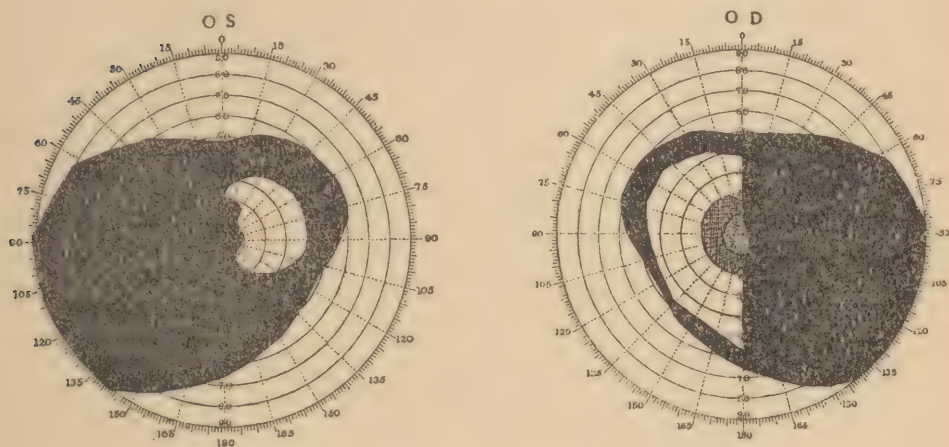
La memoria, sia per i fatti lontani, come per i recenti è assai povera; e l'ammalato non riconosce la sua deficienza.

All' esame speciale dei nervi cranici si rileva:

I. L' odorato è debole d' ambo i lati; l' a. riesce a percepire gli odori; ma non può riconoscere nemmeno i più comuni e quelli che gli sono più famigliari.

II. Il Visus, all' occhio sinistro, è uguale a zero al punto di fissazione; a destra è uguale a $^{6}/_{18}$.

Esiste emianopsia bitemporale: a destra la perdita della visione si estende per tutta la metà temporale del campo, fino alla linea verticale che passa per il punto di fissazione e la metà nasale del campo è ridotta di pochissimo; a sinistra invece, anche la metà nasale del campo

è ridotta considerevolmente e la perdita della visione si estende tutt'attorno al punto di fissazione (vedi diagramma). Nella metà nasale del campo poi, a sinistra, non v'è percezione di colori; a destra vi è soltanto una notevole riduzione del campo per il verde e per il rosso.

All'esame oftalmoscopico si rileva che le papille sono entrambe pallide, in istato di atrofia semplice; la lamina cribrosa si vede bene ed è di proporzioni normali.

III. IV. VI. I movimenti oculari sono normali, non esiste diplopia, nè nistagmo.

Le pupille sono uguali e reagiscono bene alla luce e all'accomodazione, quando la luce viene diretta sulla metà temporale della retina, quasi punto, quando la luce viene diretta sulla metà nasale (rigidità pupillare emiopica di Wernicke).

V: Il trigemino è integro nelle sue funzioni di senso e di moto: gusto normale.

VII: Leggiera asimmetria della faccia: l'occhio destro è più sbarrato del sinistro e la corrispondente metà della faccia, appare più appianata e si contrae meno nei movimenti mimici volontari: si tratta però di differenze minime, che a pena oltrepassano i limiti delle varietà individuali.

VIII. Udito normale.

IX. X. XI. - Il palato si muove bene; il riflesso faringeo è conservato; non v'è alcun disturbo della fonazione, nè della deglutizione.

XII. La lingua viene sporta diritta; non esistono tremori, nè atrofie.

Motilità. — La muscolatura del tronco e degli arti è ben sviluppata;

non esistono atrofie. La tonicità muscolare è ben conservata, non vi è traccia di rigidità nè di flaccidità. Anche l'energia dei singoli movimenti è normale e la coordinazione intatta. Facendo distendere le braccia all'ammalato, si osserva un rapido tremore vibratorio appena accennato, al quale sembrano partecipare piuttosto i muscoli prossimali che i distali.

Sensibilità. — Non esistono soggettivamente dolori nè parestesie; oggettivamente nessuma alterazione di nessuna forma di sensibilità.

Riflessi: normali.

Sfinteri: integri.

Nessun disturbo trofico nè vasomotorio.

Diagnosi. — Tumore della pituitaria.

Operazione. — Estirpazione del tumore per via endocranica, intradurale, attraverso la fossa cranica anteriore, in due tempi.

1° tempo - 22.IV.04. - Sir Victor Horsley. - Cloroformio.

Si scolpisce nel cuoio capelluto, previamente raso e sterilizzato, in corrispondenza della regione frontale sinistra, un vasto lembo a ferro di cavallo, che viene ribattuto in basso.

Con un trapano a mano, si pratica nel cranio una apertura circolare e attorno ed essa si dilimita, con la sega, la parte di calotta che si intende di escidere e la si asporta per mezzo di pinze ossivore.

La vasta apertura che viene così praticata, occupa la regione del seno frontale, che è stato aperto e della bozza frontale di sinistra, e si spinge posteriormente fin oltre la sutura coronale e medialmente fino al di là della linea mediana.

Emorragia piuttosto abbondante in vicinanza dal seno longitudinale superiore. Emostasi. Sutura della cute. Medicazione.

2° tempo - 26.IV.04. - Prima di riaprire la ferita e di esporre il cervello, si procede alla legatura della carotide primitiva di sinistra che non sembra produrre alcun inconveniente.

Il lembo cutaneo si presenta assai teso ed edematoso.

Si procede al sollevamento della base del cervello e specialmente dell'estremità anteriore del lobo temporosfenoidale e di parte del frontale, che si mantengono sollevati per mezzo di un elevatore. Una delle vene del lobo temporale che dà sangue, dev'essere legata. Sollevando sempre più in alto, a grado a grado, la base del cervello e inserendo i retrattori sempre più profondamente, si riesce a vedere la faccia laterale del tumore e la piega di dura madre che chiude lateralmente la sella turcica.

Si lega in due punti il seno petroso superiore e successivamente anche l'arteria comunicante posteriore.

La piega di dura madre sopraindicata, viene incisa longitudinalmente e dal punto di mezzo di questa incisione, un'altra ne viene prati-

cata, diretta verso il basso, in modo da ottenere un'apertura irregolare, attraverso la quale si può aggredire il tumore.

Una buona porzione di esso può essere escisa, il resto viene raschiato col cucchiaio dalla superficie dell' infundibolo. Dalla quantità di tessuto escisa, si può giudicare che il tumore dovesse avere il volume di una noce.

Un drenaggio di garza viene inserito nella profondità della ferita e il lembo cutano ribattuto e fissato in posto, mediante sutura.

L'emorragia non fu copiosa e l'a. sopportò bene l'operazione.

Decorso postoperatorio. — La ferita guarì rapidamente per prima intenzione. La temperatura si mantenne costantemente normale (solo si ebbe un 37°.8, il giorno dopo il primo tempo; e un 38°.3, tre giorni dopo il secondo tempo): polso e respiro normali.

L'a. subito dopo l'operazione, disse poche parole e mosse gli arti di destra affatto liberamente, ma poi stette otto giorni senza profferir parola. La favella cominciò a ritornare in decima giornata, ma in modo assai limitato così che l'ammalato poteva solo esprimere pochi monosillabi, come per esempio sì, no ecc. Eseguiva bene gli ordini che gli si davano e sembrava comprendere bene tutto ciò che gli si diceva.

Successivamente si andò stabilendo un leggiero grado di paresi del facciale di destra, specialmente del facciale inferiore e degli arti superiore e inferiore di destra: inoltre paralisi apparentemente completa dei muscoli innervati dal III e dal IV di sinistra, con ptosi palpebrale completa, strabismo divergente e pupilla dilatata e inattiva.

Quando l'a. lasciò l' Ospedale, il 13. VII. 04, le condizioni generali erano migliorate sensibilmente. I movimenti delle braccia e delle gambe liberi, uguali e bene coordinati. La forza muscolare, misurata col dinamometro, uguale a destra (61-65) e a sinistra (61-64). Anche la favella era andata leggermente migliorando; persisteva però ancora un certo grado di afasia motrice e persistevano i fatti sapraricordati a carico del III del IV e del VII.

Nessuna modificazione nelle condizioni della vista, nè del fondo oculare.

II.

G. Knapp, d' anni 45, ammogliato, droghiere, da Londra. Ammesso al National Hospital il 15-XI-04. Dimesso il 12-I-05.

Anamnesi. — Nulla di notevole nell'anamnesi remota; godette sempre buona salute, non fu esposto ad alcuna infezione venerea.

L'a. fa risalire l'inizio dalla sua malattia a due anni e mezzo fa, quando

i suoi amici gli fecero notare che aveva la palpebra di sinistra più abbassata dalla destra. Egli non se n' era accorto, perchè ciò non gli dava nessun disturbo.

Un' anno e mezzo fa, notò che la vista dall' occhio sinistro non era più così buona com' era stata sempre e che la ptosi era divenuta più manifesta. Contemporaneamente notò dolore retrobulbare a sinistra e diplopia specialmente accentuata quando guardava verso destra. Questi disturbi cessarono dopo qualche settimana quando la ptosi divenne completa.

Nello stesso tempo cominciò ad avere degli attacchi di vertigine, durante i quali non perdeva la coscienza nè aveva convulsioni, ma provava uno strano senso di vuoto, e si sentiva come venir meno.

È interessante a ricordarsi il fatto che nel 1903 l'a. fu accolto per una settimana in cura nel National Hospital, durante il qual tempo, furono esaminate le sue condizioni visive e si constatò all'occhio sinistro, la presenza di una ptosi palpebrale completa e di un leggier grado di strabismo divergente, con limitazione notevole dei movimenti oculari all' infuori e più ancora all'interno e in basso. La pupilla di sinistra, più dilatata che quella di destra, reagiva torpidamente ed incompletamente all'accomodazione, non reagiva punto alla luce (sintoma di Argyll-Robertson). L' occhio era così dolente da non poter esser tenuto aperto per la misurazione del visus coi caratteri; solo si potè constatare che l'a. riusciva a contare le dita abbastanza bene.

Non esisteva emianopsia e l' esame del fondo diede reperto normale.

Quando l' a. lasciò l' Ospedale, fu colto da una nevralgia, a carattere accessionale, del V° di sinistra; e la sua vista andò peggiorando così da non permettergli più di leggere.

Quattro mesi prima dal suo ingresso definitivo all'ospedale, cominciò a notare che spesso gli capitava che, incontrando dei suoi conoscenti per la strada, non riconosceva quelli che si trovavano alla sua destra, e questo fatto, che a lui sembrava assai strano, constatò ripetutamente.

Negli ultimi mesi prima di entrare all'Ospedale, i dolori aumentarono e si fecero a volte violentissimi.

Le condizioni generali si mantennero invece normali; soltanto la memoria si andò un po' indebolendo.

Fece per quattro mesi una cura di ioduro di potassio, senza risultato.

Stato presente. — Al suo ingresso all' Ospedale egli si lagnava essenzialmente di non vedere assolutamente dall'occhio sinistro, che non poteva neppure aprire, tanto era dolente, e di attacchi di vertigine e di nevralgia a carico del trigemino.

All'esame oggettivo, non si trovò nulla degno di nota all'esame, generale e all' esame del sistema nervoso, si notò:

I. Olfatto - Leggiera diminuzione e sinistra.

II. Vista - Occhio sinistro: Visus = 0. Occhio destro: Visus = $^6/_{30}$.

Emianopsia temporale destra per i conuni oggetti, non per le sorgenti luminose; per le quali l'a. avverte la presenza di luce, quando la sorgente e situata nella metà temporale del campo; ma non riesce a riconoscere se si tratti di una candela piuttosto che di un fiammifero, se non quando la sorgente luminosa ha raggiunto il punto di fissazione.

III. IV. IV. Esiste paralisi completa del III di sinistra. L' occhio allo stato di riposo è in istato di strabismo divergente (oftalmoplegia interna).

A destra i movimenti oculari sono normali. Non c'è nistagmo.

Esiste anisocoria: la pupilla destra è di grandezza normale, reagisce alla luce, sia che provenga dal lato nasale, che dal lato temporale del campo, e all'accomodazione; quella di sinistra è più ampia e non reagisce alla luce, sia che provenga dal lato nasale, che dal lato temporale del campo, nè all'accomodazione.

V. Soggettivamente dolori nevralgici a carattere accessionale nella distribuzione dal V alla cute della faccia ed al cuoio capelluto. Inoltre dolenzia dei bulbi oculari. Oggettivamente: nessuna modificazione rilevabile all' infuori del fatto che la metà sinistra è iperestesica riguardo alla sensibilità tattile e dolorifica, durante l'accesso nevralgico.

VII. VIII, Integri.

IX. X. XI. XII. Integri.

Nessun' altra alterazione della sensibilità nè della motilità, all' infuori di queste accennate. Riflessi normali; sfinteri integri.

Diagnosi. — Tumore della fossa cranica media, probabilmente della regione pituitaria).

Operazione. — Sir VICTOR HORSLEY. — Cloroformio.

2.XII.04. - 1° tempo.

Ampio lembo semicircolare colla convessità in alto, che si estende lungo la regione temporoparietale sinistra, a cominciare immediatamente dietro il processo orbitario, fino alla base dell'apofisi mastoide.

L' emorragia non fu grave. L' area corrispondente di calotta cranica fu asportata col trapano, con la sega e con pinze ossivore. La dura fu trovata molto tesa; ma non fu incisa.

Il lembo cutaneo venne rimesso in posto e suturato.

6.XII.04 - 2° tempo. — Riaperta la ferita e ribattuto il lembo, la dura fu aperta ed escisa per tutto il tratto per cui era esposta.

Il cervello non fece ernia, nè le circonvoluzioni si mostrarono appiattite.

Si procedette allora al sollevamento del lobo temporale, in modo lento e graduale, in maniera che il cervello potesse adattarsi alla sua nuova posizione.

Si riuscì in questo modo a ispezionare la regione della sella turcica, essendo l'emorragia poco abbondante e facilmente controllabile coll' irrigazione di acqua calda. Trovandosi così il cavo di Mekel allo scoperto, si fece un tentativo per recidere la radice sensitiva del ganglio di Gasser ma si lese il seno petroso superiore e l'emorragia potè essere sedata col tamponamento.

L'attenzione dell'operatore fu allora rivolta alla pituitaria. La plica di dura che delimita la superficie laterale della sella turcica, formava una protuberanza e fu incisa col bisturi: si vide allora la massa del tumore protrudere attraverso l' apertura e la maggior parte di esso potè essere escisa col cucchiaio a piccoli pezzetti.

Un piccolo specchietto laringoscopico, opportunamente sterilizzato, potè essere introdotto al di sotto del cervello, fin nella cavità della sella turcica, per accertarsi che l'asportazione del tumore era stata completa.

Quel pò di emorragia che tenne dietro all'operazione, potè esser dominata facilmente; un drenaggio di garza fu inserito fin nel fondo della sella turcica e la ferita suturata.

L'a. sopportò l'operazione felicemente e un'ora dopo stava bene e moveva i suoi arti liberamente; solo si notò la presenza di un certo grado di parafasia: l'uso di parole sbagliate e qualche volta una certa difficoltà a trovar le prole per esprimersi.

Decorso postoperativo. — La ferita guarì rapidamente per prima intenzione. La temperatura raggiunse un massimo di 37°-6 il primo giorno dopo il secondo tempo. Polso 76-80 - R. 18-20. Si notò nei primissimi giorni dopo l'operazione un leggiero grado di afasia (l' a. sembrava comprendere tutto ciò che gli si diceva, ma trovava difficoltà ed esprimersi e la sua conversazione si riduceva a pochi monosillabi) e una leggerissima paresi della metà destra dellla faccia e del braccio destro, con esagerazione appena accennata dei riflessi profondi. Ma si trattò di fenomeni brevissimi e assolutamente transitori.

Quattro giorni dopo l'atto operativo, l'ammalato si sentiva bene, non aveva dolori, l'appetito era buono, il sonno regolare; solo persisteva un certo grado di sonnolenza. La favella andò migliorando rapidamente.

Nessuna alterazione dei movimenti oculari di destra, nè a carico del facciale; lingua e palato si movevano come di norma; nessun disturbo della funzione, dell'articolazione, nè della deglutizione.

Scomparsa già al quarto giorno la leggerissima paresi notata; non v'era più nessuna differenza tra le due metà del corpo; i movimenti tutti

liberi e coordinati; nessun cambiamento nel tono muscolare, non tremori, nè spasmi, nè movimenti involontari.

Nessun disturbo della sensibilità, nessuna alterazione apprezzabile dei riflessi.

Il 12-I-05, l'a. lasciò l'Ospedale guarito.

III.

A. Cattini, d'anni 36, ammogliato, caffettiere, italiano residente a Londra. Ammesso il 10-VII-05. Dimesso il 16-VIII-05.

Anamnesi. — Nessun accenno a malattie nervose nell'anamnesi famigliare; madre morta di bronchite, padre vivo; 5 fratelli e 2 sorelle tutti vivi e sani. Nell'anamnesi personale c'è da rilevare un'infezione sifilitica, contratta 23 anni fa.

Negli ultimi dieci anni, sofferse a tratti di disturbi di stomaco, dovuti a catarro gastrico cronico.

Prese moglie 8 anni fa, e non ebbe prole. La moglie non ebbe aborti.

L'inizio della presente malattia risale a due anni fa, quando cominciarono a comparire delle cefalee che più non lo abbandonarono. Queste cefalee, localizzate alla regione fronto-occipitale, sono andate gradatamente peggiorando per intensità e per frequenza, influendo anche sull'umore dell'ammalato, che divenne cupo ed irritabile.

Contemporaneamente, all'inizio delle cefalee, l'a. notò un indebolimento grave della vista, accompagnato fin dal principio da diplopia. Questa poi scomparve col migliorare della vista, per ricomparire negli ultimi mesi, quando le condizioni visive peggiorarono di nuovo sensibilmente, al punto che l'ammalato era ridotto a non poter più distinguere il cibo sul suo piatto, a tagliare la forchetta invece del pane ecc.

Anche l'udito negli ultimi 3-4 mesi si è indebolito, specialmente durante gli accessi di cefalea.

Ebbe qualche volta attacchi di vertigine, durante i quali gli pareva di veder girare la camera da destra a sinistra e di girare anch'egli nella stessa direzione. Inoltre comparve notevole grado di torpore e di sonnolenza, che aumentarono nelle ultime due settimane, così che l'a. dormiva la maggior parte del giorno.

Nelle ultime 2-3 settimane, anche la memoria mostrò di aver sofferto. Qualche volta l'a. andò soggetto a vere allucinazioni ed ebbe idee deliranti: disse una volta di vedere la camera piena di polli e di bambini, di aver incontrato per istrada una quantità di gente e di aver litigato, di aver perduto gli abiti e il bastone, che non possiede, ecc.

Nell' ultima settimana è comparso il vomito quasi ogni giorno, preceduto da nausea.

Mai segni di convulsioni, nè di paralisi.

Stato presente. — Uomo di statura alta e corpulento, che dimostra l' età che possiede e non presenta nulla di anormale all' esame generale dei diversi organi ed apparati, all' infuori di ciò che si riferisce al sistema nervoso. Soggettivamente si lamenta di cefalea fronto-occipitale, di nausee e vomiti continui, di disturbi della vista, di debolezza generale.

Condizioni mentali quali risultano dall' anamnesi. Intelligenza scarsa, idee confuse, allucinazioni ed illusioni; memoria povera per i fatti recenti e remoti. Nessun fatto di afasia.

All' esame speciale dei nervi cranici si rileva:

I. L' odorato è normale: riconosce gli odori più comuni con entrambe le narici.

II. Visus notevolmente ridotto. Emianopsia bitemporale. All' esame oftalmoscopico si riscontrano segni di neurite antica. Le papille sono pallide, d' aspetto opaco specialmente a sinistra, mentre a destra si riconoscono nel centro della papilla e attorno ad essa, traccie di pregressa neuroretinite. Le arterie sono piccole e le vene dilatate.

III. IV. VI. Esiste anisocoria ed ectopia pupillare destra. La pupilla di destra ha un diametro di 5 mm. quella sinistra di 2 mm.; la pupilla destra poi è spostata verso il margine superiore interno dell' iride.

Reagiscono entrambe alla luce e all' accomodazione. A sinistra però quando la luce viene diretta nella metà nasale della retina non v'è reazione pupillare (sintoma di Wernicke).

I movimenti oculari sono liberi e non esiste nistagmo.

V. Nessun disturbo nè di senso, nè di moto: riflesso corneale e congiuntivale intatti. Senso del gusto normale.

VII. Leggerissima e appena percettibile asimmetria facciale, che si manifesta quando l' ammalato solleva il labbro superiore, per un certo grado di debolezza dal lato destro; non però rilevabile nel chiudere gli occhi nè nel muovere le sopracciglia e nemmeno nel riso.

VIII. Udito normale d' ambo i lati.

IX. X. XI. XII. Il palato si muove regolarmente: nessuna deviazione, nessuna difficoltà nella deglutizione, nè nella fonazione.

Nessuna alterazione della motilità, nè della sensibilità, all' infuori di quelle accennate. Nessun disturbo trofico, nè vasomotorio.

Diagnosi. — Tumore dell' ipofisi.

Operazione: Sir Victor Horsley - Cloroformio.

1° tempo - 18-VII-05.

Ampia craniectomia temporoparietale destra, con lembo osteoplastico a ferro di cavallo.

2° tempo - 23-VII-05.

Ribattuto il lembo e messa a nudo la dura dai coaguli che la ricoprono, si procede all' allargamento dalla breccia ossea verso la regione frontale e verso il basso.

Aperta ampiamente la dura, sollevando gradatamente il cervello, si riesce a mettere bene in evidenza la sella turcica, con la plica di dura madre che la chiude lateralmente. Essa è tesa e fa sporgenza verso l' esterno; il nervo oculomotor comune si vede decorrere da dietro all' innanzi e dall' alto al basso, diagonalmente alla tumefazione. Anche il seno cavernoso spicca ben manifesto.

Incisa la plica di dura madre che lo ricopre, si mette allo scoperto un tumore che occupa la loggia ipofisaria e che involge evidentemente l' ipofisi.

Il tumore è cistico. Esso viene in parte esciso, in parte asportato col cucchiaio.

Il lembo osteoplastico viene ribattuto in posto e fissato mediante punti robusti di sutura muscolo-periostali. Anche la cute viene suturata al di sopra.

Decorso postoperativo. — La sera del 26, in terza giornata, l' a. è colto da un tipico accesso epilettico con perdita della coscienza e convulsioni tonico-cloniche che si iniziarono alla metà sinistra dalla faccia e si estesero alla mano e alla gamba di sinistra, indi si diffusero anche a destra. L' accesso durò circa due minuti. Durante l' accesso fu notata altresì emianestesia ed un comportamento speciale della sensibilità nel suo ritorno graduale terminato l' accesso.

Il 27, gli accessi si ripeterono congliendo l' ammalato nel sonno, verso la mezza notte e ripetendosi altre tre volte a breve distanza nella stessa notte.

Il giorno 28, comparve il sesto accesso.

Intanto la ferita era guarita ed era scomparso l' edema che esisteva all' occhio destro.

Persisteva, come conseguenza dell' atto operativo, una ptosi palpebrale destra, e una certa limitazione dei movimenti verso l' alto, il basso e l' interno dell' occhio destro e un leggier grado di paresi della metà sinistra della faccia e della mano sinistra.

Il 16 agosto, un mese circa dall' operazione, l' ammalato lasciò l' Ospedale in queste condizioni: Persiste la cefalea frontale, non molto intensa e localizzata specialmente alla regione sopraccigliare destra; e un leggier grado di nevralgia ai denti del lato destro della mascella superiore.

Nessun altro disturbo della sensibilità, nè della motilità a carico del V. Persiste la ptosi palpebrale destra; non però così marcata come prima e un certo inceppamento dei movimenti del bulbo oculare di destra verso l'interno e verso l'alto. I movimenti verso il basso sono liberi. Le condizioni dell'apparato visivo sono rimaste immutate. Non esiste più traccia della paresi comparsa alla metà sinistra della faccia ed alla mano sinistra. Non più vomiti, nè nausee. L'a. si sente bene.

IV.

F. Longdon, d'anni 43, maritata, casalinga, da Londra. Ammessa il 2-VII-07. Morta il 23-VII-07.

Anamnesi. — Padre morto di nefrite all'età di 70 anni; madre quasi settantenne, vivente e sana; quattro fratelli sani, due morti bambini, uno di idrocefalo, l'altro per causa ignota.

Nell'anamnesi personale remota, sono da ricordare un'attacco di influenza 12 anni fa e una bronchite due anni fa, che durò un mese. Del resto fu sempre sana. Ha due bambini uno di 9, l'altro di 12 anni. Non ebbe aborti.

Le mestruazioni comparvero all'età di 12 anni; ma a 37 cessarono e negli ultimi 6 anni non ricomparvero più. Da che ebbe il primo bambino, cominciò ad ingrassare notevolmente.

L'a. fa risalire l'inizio della presente malattia a un anno fa, nel marzo 1906, quando cominciò a soffrire di cefalee intense alle tempie, che si facevano insoppartabili quando usava della vista, e si attenuavano alquanto, mettendo gli occhi in riposo. Il dolore era più accentuato a destra. Questa cefalea bitemporale non si irradiava al di fuori delle tempie, solo negli ultimi tempi parve diffondersi debolmente alla metà sinistra della faccia. Essa non scomparve mai; però si fece più tollerabile che da principio. Alcuni mesi dopo, nel giugno 1906, notò che la metà esterna del campo visivo dell'occhio destro, era occupata da una nebbia grigiastra, la quale andò facendosi rapidamente più intensa e passò anche dall'altro lato del campo dello stesso occhio. Tre mesi dopo, lo stesso fatto si ripetè per l'occhio sinistro: comparsa di una nebbia nella metà sinistra dal campo, che rapidamente si andò aggravando ed estendendo anche alla metà destra.

Non ebbe nessuna sensazione subiettiva abnorme; non diplopia. Le pupille uguali. La vista però andò rapidamente peggiorando in entrambi gli occhi, così che l'ammalata divenne quasi cieca, specialmente dall'occhio destro. Gli occhiali non davano alcun sollievo.

Nel Marzo 1907, comparve ptosi della palpebra destra: l'occhio destro

rimase chiuso per circa due mesi, senza che l'ammalata fosse capace di riaprirlo.

Non ebbe mai nausea nè vomito; non mai vertigini: Aumento sensibile del peso del corpo.

Stato presente. — È un donnone assai corpulento; d'aspetto sano e intelligente. Notevole grado di obesità con leggiero marezzamento venoso alla cute della faccia. Nessun disturbo apparente dell'intelligenza: attenzione memoria, parola, normali.

Nulla di notevole all'esame generale.

Leggiera dolentia al vertice del capo e sensazione dolorosa quando l'ammalata si spazzola i capelli.

All'esame speciale dei nervi cranici:

I. L'odorato non è tanto buono; ma l'ammalata dice di averlo avuto sempre mediocre.

II. All'esame della vista si trova che coll'occhio destro l'ammalata può appena distinguere le dita a 30 centimetri di distanza, coll'occhio sinistro a poco più di un metro. All'esame oftalmoscopico, le papille sono pallide; la lamina cribrosa è bianca, mentre attorno la papilla presenta colorito normale, tanto a destra quanto a sinistra.

Campo visivo. Emianiopsia bitemporale. Il campo per il verde, nella metà nasale, è ridottissimo perchè l'ammalata ha una percezione assai difettosa per il verde e non riesce a distinguerlo, per esempio, dal bleu. Il campo per il rosso invece è assai migliore.

III. IV. VI. La pupilla di destra è alquanto più ampia che quella di sinistra e non reagisce nè alla luce, nè all'accomodazione. Quella di sinistra, un po' più ristretta, reagisce torpidamente alla luce e alla accomodazione. La rima palpebrale è simmetrica e non vi è più traccia di ptosi.

I movimenti oculari, sono tutti ben conservati. Non v'è che il movimento di convergenza dell'occhio destro, che si fa meno bene che per il sinistro.

Non c'è nistagmo.

V-XII. Tutti normali.

Nulla di notevole all'esame della mobilità e della sensibilità, dei riflessi e degli sfinteri.

Andatura normale.

Temperatura normale: Polso 80, R. 20.

Diagnosi: Tumore della pituitaria.

Operazione: Sir Victor Horsley. - Cloroformio.

1° tempo - 16-VII-07.

Lembo a ferro di cavallo nella regione temporale destra, come per il ganglio di Gasser, ma più ampio.

Messo a nudo il lobo temporo-sfenoidale si notò un certo grado di tensione della dura. L'ammalata sopportò bene l'operazione e stette bene tutto l'intervallo fino al secondo intervento.

2° tempo - 23-VII-07.

Aperta ampiamente la dura si procedette al sollevamento del lobo temporo-sfenoidale, in modo da mettere a nudo la fossa cranica media. Attraverso questa, l'operatore arrivando alla sella, trovò un grosso tumore solido che invadeva tutto il margine della sella e ne asportò un pezzetto per l'esame.

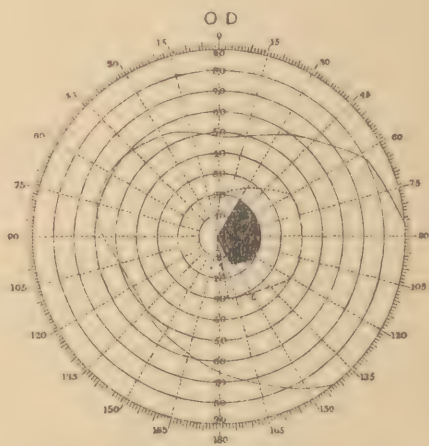
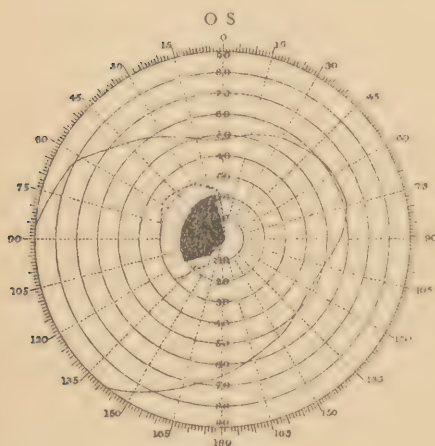
Le condizioni dell'ammalata non permisero di continuare l'operazione.

Decorso postoperativo. — L'ammalata non riprese la coscienza e morì la sera stessa.

V

W. Nixon, di anni 43, ammogliato, senza figli, da Pretoria (Africa). (Pratica privata).

Anamnesi. — Da bambino era balbuziente. Nel 1900 soffrì di ittero dovuto, sembra, a febbre maltese.

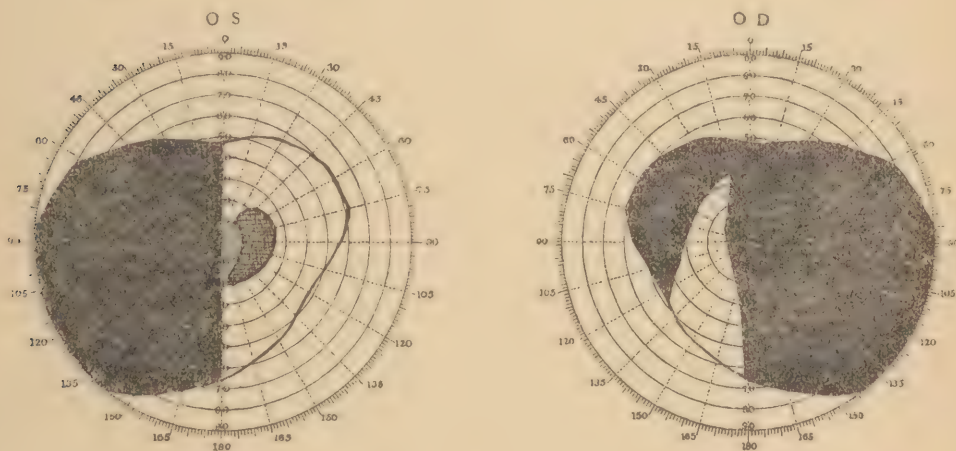
Nel 1901 si fece visitare da un oculista di Johannisburg (Dr. Napie), il quale rilevò la presenza di uno scotoma bitemporale di 10 gradi per ciascun occhio; più esteso per il rosso (30 gradi per l'occhio sinistro; 40 gradi per l'occhio destro). (vedi I).

I.

26-XI-01

area nera = *scotoma assoluto* ; area punteggiata = *scotoma per il rosso*

Questi scotomi si suppose fossero dovuti ad un avvelenamento da nicotina. Essi andarono estendendosi maggiormente, specie all'occhio destro, che nel gennaio 1903 era ridotto nelle condizioni di non servire più all'ammalato per la lettura.

Nel Novembre 1903 fu visitato da un altro oculista di Cape Town il Dottor Wood, il quale constatò la presenza di una emianopsia temporale completa a destra ed incompleta a sinitra.

Nel 1904 in Febbraio: l'occhio destro era quasi completamente amaurotico eccezion fatta per un'area a foggia di cuneo, nel quadrante nasale inferiore; l'occhio sinistro presentava una emianopsia temporale completa, con scotomi per il rosso e per il verde nella metà nasale del campo. (vedi II).

II.

2–II–04

area punteggiata = *scotoma per il rosso e per il verde;* area a quadretti = *id. per il verde*

Fu intrapresa una cura di stricnina e di estratto di ghiandola tiroide; ma la vista andò continuamente peggiorando fin che, nel settembre dello stesso anno, l'occhio destro era diventato amaurotico·

L'ammalato fu visto a Londra dal Prof. Horsley nel Marzo 1905.

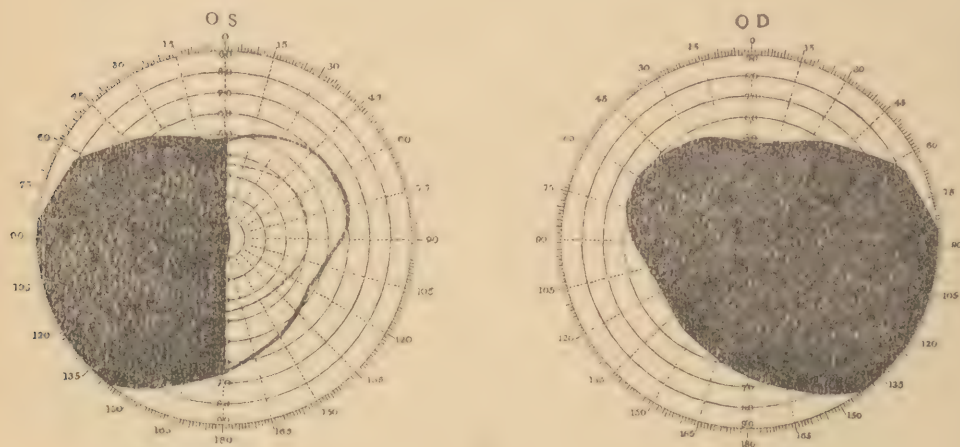
Stato presente. — L'a. presenta un certo grado di adiposità del tipo dell'apositas cerebralis.

Intelligenza buona; memoria ben conservata. Esiste un certo grado di emotività esagerata; qualche volta l'a. accusa cefalea lungo la sutura coronale.

L'occhio destro è diventato completamente amaurotico; e la vista, è limitata alla metà nasale del campo di sinistra, nella quale la zona già

notata di scotoma per il colori si è andata allargando come è indicato dalla linea punteggiata (vedi III).

L' esame ostalmoscopico dimostra esistere un'atrofia bilaterale degli ottici; la papilla di sinistra si presenta piccola, le arterie e le vene di calibro normale; a destra le vene sono raggrizzate al lato destro della papilla.

Le pupille sono uguali, del diametro di 3 mm., reagiscono alla luce e all' accomodazione, quella di sinistra in modo più attivo, quella di destra più torpidamente.

III.

13–III–05

linea punteggiata = *scotoma per i colori*

Il sintoma di Wernicke è presente e si può mettere bene in evidenza a sinistra: facendo convergere un fascio luminoso sulla metà temporale della retina, si provoca una leggera contrazione della pupilla. Non così a destra.

All'esame generale e del sistema nervoso non si riscontra nessun fatto degno di nota, all'infuori di un disturbo del senso muscolare (atopognosis) a carico della mano e del braccio destro.

Operazione. — Sir V. Horsley - Cloroformio.

1° tempo - 7–1III–05. - Craniectomia temporale destra, definitiva.

2° tempo - 17–III–05. - Incisa la cuta, si mette a nudo la ghiandola pituitaria, sollevando il lobo temporosfenoidale. Si vede che la dura madre che chiude lateralmente la sella turcica, è notevolmente distesa. La si incide col bisturi ed un tumore di consistenza molle, si vede far

ernia attraverso all' apertura così praticata. Il tumore, che poteva avere un diametro di 4 cm., si potè asportare in totalità col cucchiaio.

La sella turcica, evacuata dal tumore, fu lavata con un getto di una soluzione tenuissima, all'uno per dieci mila, di sublimato.

All'esame del tumore, lo si riconobbe per un adenoma.

Decorso postoperativo. — Dopo l'operazione, l'ammalato è sonnolento e presenta una emiparesi dal lato sinistro abbastanza accentuata; la quale però andò rapidamente migliorando fin quasi a scomparire.

Scomparve il disturbo del senso muscolare che abbiamo notato e scomparve dall'occhio sinistro il sintoma di Wernicke.

Il 1° Giugno 1908, l' a. scriveva al Prof. Horsley dicendo di godere buona salute.

VI.

Dr. Gabins, d' anni 46, ammogliato, con tre figli. (Pratica privata). Visitato la prima volta nel Dicembre 1906.

Anamnesi. — Sofferse da bambino di difterite e di influenza dieci anni fa.

Nel Febbraio 1906, nuovo attacco di influenza con catarro nasale purulento, tinto di sangue, per tre settimane.

Nel Giugno 1906, mentre se n'andava in bicicletta, s'accorse che tendeva a deviare verso il margine della strada: scese dalla bicicletta, chiuse l' occhio sinistro e s' accorse che l' occhio destro non vedeva per la metà temporale del campo visivo.

Due giorni dopo, si fece esaminare da un oculista, (Dott. Wakard) il quale trovò nella retina delle piccole emorragie puntiformi a destra; mentre a sinistra il fondo era normale. Il Dott. Wakard prese ripetutamente, a breve distanza di tempo; la misurazione del campo visivo e constatò una rapida progressione dell' emianopsia temporale dell' occhio destro. Tra la fine di settembre e il principio di novembre 1906, l' emianopsia dell' occhio destro era diventata completa.

All' occhio sinistro cominciò pure una perdita della vista nel quadrante temporale superiore.

Stato presente. — Quando il Prof. Horsley vide l' ammalato, nel Dicembre 1906, il quadrante temporale superiore di sinistra non aveva più percezione di luce; erano intatti i rimanenti $^3/_4$ del campo; a destra l' emianopsia era completa.

Anche qui, come nel caso precedente, leggiero grado di atopognosis. Del resto nessun altro sintoma degno di nota.

Operazione. — Nel Gennaio 1907 si procedette all' operazione che, per espresso desiderio del paziente che era medico, doveva essere semplicemente palliativa a scopo decompressivo.

Fatta la craniectomia e aperta la dura, il tumore potè esser visto; ma non si fece nessun tentativo per asportarlo.

Decorso postoperativo. — Due giorni dopo l' operazione l' ammalato mentre stava benissimo, improvvisamente fu colto da un attacco di epilessia generalizzata, nel quale morì.

All' autopsia si trovò che il tumore era un semplice adenoma che si sarebbe potuto asportare con facilità e che non pareva dovesse esercitare una grande pressione sul pavimento del terzo ventricolo.

VII

Oppenheim, di anni 38, ammogliato senza figli, da Londra (Pratica privata) Visitato la prima volta il 30 Gennaio 1908.

Anamnesi. — L' a. fa risalire l' inizio della sua malattia al Novembre 1905, quando s' accorse per la prima volta, di non vedere bene dall' occhio destro.

Nella primavera del 1907 cominciò ad avere vertigini e nel Luglio a soffrire di forti cefalee con vomito. Tutto ciò andò peggiorando ed in Ottobre divenne sonnolento.

Quando nel Settembre prese moglie, non aveva già più nessuna potenza sessuale.

Nel Gennaio 1908 si fece visitare dal Dott. Morton, il quale trovò che l' occhio destro era praticamente cieco e che l' occhio sinistro, corretto con una lente assai forte, dava un Visus appena uguale a $^6/_{12}$.

Stato presente. — Quando il Prof. Horsley vide l' ammaloto nel Gennaio 1908, esso era quasi completamente cieco. Gli altri sensi normali. Si lamentava di cefalea, localizzata quasi esclusivamente alla regione coronaria. Quando le vertigini lo coglievano, egli circolava in senso destrogiro. Si lamentava pure di un leggiero grado di atopognosis della mano destra.

L' ammalato, un omaccione che pesava circa un quintale, aveva una tinta pallida, giallognola, una pelle soffice e liscia con peli rari e scarsi; presentava insomma il quadro tipico dell' adipositas cerebralis.

All' esame oggettivo, non si riscontrarono altri disturbi, all' infuori di quelli già segnalati.

Operazione. — 1° tempo - 6 Febbraio 1908. - Ampia craniectomia definitiva temporo-parietale.

2° tempo - 10 Febbraio 1908. - Incisa la dura e sollevato il cervello, si trova che un grosso tumore, di consistenza molle, dall'aspetto macroscopico di un adenoma maligno, occupa la sella turcica e produce una notevole tensione. Col cucchiaio e con un getto di acqua calda, si potè asportarlo e svuotare completamente la sella.

Decorso postoperativo. — La ferita guarì rapidamente. La cefalea scomparve e la vista cominciava a migliorare; quando, a 3 mesi di distanza dall'operazione cominciarono a manifestarsi dei disturbi psichici i quali erano essenzialmente una esagerazione di quelli di cui l'a. già soffriva prima; sonnolenza alternata con attacchi di irritabilità e di cattivo umore, così gravi e che andarono peggiorando talmente, che l'ammalato finì per rifiutarsi persino di parlare. Rimase qualche tempo in queste condizioni, quindi morì nel 1909.

Il decorso postoperativo, se si tien conto della tensione notevole rilevata all'operazione dovuto a idrocefalo interno, fa pensare che questo aumento di tensione, si sia ristabilito dopo i primi mesi dall'operazione. Non si potè però ottenere l'autopsia e rimane quindi dubbio se il tumore sia recidivato.

VIII.

M. Roberts, d'anni 25, celibe, da Londra. (Pratica privata). Visto in consulto col Dott. Ferrier il 16 ottobre 1903.

Anamnesi. — Nulla di notevole nell'anamnesi famigliare. Sofferse da bambino la scarlattina, una febbre reumatica ed un'otite purulenta.

Nel 1901, andando a caccia, cadde perdendo la coscienza per brevissimo tempo.

I primi sintomi della presente malattia, furono a carico della vista, che cominciò a indebolirsi, fin che l'occhio sinistro divenne rapidamente amaurotico.

Il Dott. Richardson Cross che lo visitò nel 1902, constatò che a destra esisteva pure una emianopsia temporale.

All'ammalato capitava qualche volta camminando, di diventare completamente cieco per un certo tempo, riprendendo poi la vista dall'occhio destro.

Da un anno e mezzo esiste cefalea; vomito da circa 8 mesi, così frequente talora da insorgere 3-4 volte al giorno.

Nell'aprile 1903 comparvero attacchi epilettici che consistevano in perdita della coscienza senza convulsioni.

Stato presente. — Il malato è di complessione gracile, d'aspetto

emaciato, con una testa singolarmente piccola e un'attitudine strana, pendente all' innanzi.

Nulla di notevole ai sensi specifici, all'infuori di quanto abbiamo notato a carico della vista.

L'esame del fondo dimostra una tipica atrofia bilaterale delle papille.

Il sintoma di Wirnicke è presente a destra.

Emianopsia temporale completa a destra. Amaurosi a sinistra.

L' a. si lamenta di cefalea localizzata al piano coronario, specialmente a sinistra. Rumore di ronzio alle orecchie.

Motilità. Leggerissima e dubbia paresi della gamba destra.

Sensibilità. Atopognosis spiccata della mano destra.

Riflesso patellare a destra, più accentuato che a sinistra; leggiero clono del piede a destra.

Operazione. — Il 13 Novembre 1903, si procedette al primo tempo dell' operazione, che fu condotto nel solito modo, senza alcuna complicazione.

Decorso postoperativo. — Trentasei ore dopo l' intervento improvvisamente l' ammalato morì in un attacco epilettiforme.

All' autopsia si trovò che il tumore era situato a sinistra della linea mediana e si era scavata una nicchia nella faccia inferiore del lobo temporale, comprimendo il peduncolo cerebrale e il tratto ottico di sinistra, ciò che spiega la più rapida e completa perdita della vista a sinistra.

Il tumore aveva un diametro di 4–5 cm. era di consistenza dura e di struttura adenomatosa.

Data la sua posizione laterale, aveva provocato un certo grado dl rotazione del cervello medio.

IX

Renny-Taillyour, donna nubile, d'anni 51, da Londra- (Pratica privata). Vista per la prima volta l'8 giugno 1904 in consulto col Dr. Ferrier.

Anamnesi. — Sofferse di attacchi epilettici generalizzati ed ebbe qualche volta allucinazioni e stati sonnambolici. Una volta stette per due mesi in uno stato di stupore, con elevazione della temperatura.

La presente malattia si sarebbe iniziata da circa un anno, con indebolimento della vista e con un notevole ingrassamento, accompagnato dalla comparsa di polidipsia, senza glicosuria nè albuminuria.

Quando Sir W. Gowers e il Dr. Morton la visitarono un anno fa, esisteva già emianopsia bitemporale.

Stato presente. — L'a. è una donna grassa, con una espressione di apatia e nello stesso tempo di sofferenza. Quando le si parla molto distintamente, risponde in modo normale; ma spesso diventa confusa e incoerente. Qualche volta, mentre le si parla, essa si mette a dormire e persino a russare.

L'occhio sinistro è completamente cieco; al destro esiste emianopsia temporale completa.

Operazione. — 21 luglio 1904. Fu eseguito soltanto il primo tempo, con lembo osteoplastico temporale.

Due giorni dopo l'a., fu colta da due attacchi epilettici, nel secondo dei quali morì.

L'a. stava bene ed aveva temperatura e polso normale.

All'autopsia si trovò un tumore cistico sviluppatosi, nell'infundibolo tra la pituitaria e il pavimento del terzo ventricolo. Il tumore assai voluminoso, si spingeva posteriormente fino al margine anteriore della protuberanza; comprimeva in alto il pavimento del terzo ventricolo, lateralmente i tratti ottici e schiacciava la pituitaria contro la sella turcica. Conteneva un liquido chiaro, gialliccio.

Dalla parete interna della cisti, protrudevano verso l'interno, delle vegetazioni epiteliali, d'aspetto papillomatoso.

Questo caso serebbe stato facilmente curato, con lo svuotamento della cisti.

X

Wells, ragazzo d'anni 14, da Chicago. (Pratica privata).

Questo ammalato fu visitato in consulto col Dott. Webster dal Dott. A. Church, di Chicago, il quale pubblicò in parte il caso.

Il prof. Horsley lo vide per la prima volta il 12 Giugno 1907, quando gli fu inviato dall'America dal Dr. Church.

Anamnesi. — Da bambino godette buona salute fino all'età di 3 anni, quando fu colto da un attacco di tosse ferina, ad accessi, durante i quali ebbe sovente delle rinorragie. Contemporaneamente alla tosse, comparve zucchero nell'urina.

Cessata la tosse, cominciarono a manifestarsi delle cefalee così intense, da far cadere il bambino, durante gli accessi, in uno stato soporoso.

Quando l'a. cominciò a movere i primi passi, i parenti s'accorsero che egli non vedeva bene.

Le cefalee non cessarono mai. Insorgevano ad accessi parossitici, che si accompagnavano spesso a vomito, e talora terminavano con una pro-

fusa rinorragia. Durante uno di questi accessi, all'età di 12 anni, il bambino rimase in parte paralizzato nella metà destra del corpo; e questo stato di emiparesi, specialmente spiccato a carico dell'arto superiore destro, si dileguò solo dopo alcuni giorni.

In questa stessa epoca, fu sottoposto ad un esame oftalmoscopico, dal quale risultò: atrofia doppia degli ottici, con traccie di pregresse emorragie retiniche.

Successivamente si ripetè un attacco di emiparesi transitoria, analogo a quello già ricordato ed un, parimenti transitorio, attacco di emiparesi della faccia. Da ultimo comparve una molesta ischialgia, che determinò una scoliosi secondaria della colonna vertebrale. Le condizioni mentali si mantennero sempre intatte. Si notò un notevole ritardo nello sviluppo sessuale.

Stato presente. — Quando l'a. fu visto dal prof. Horsley, il 12 Giugno 1907, presentava una sindrome curiosa e complessa che sembrava risultare dalla combinazione di sintomi dovuti 1) a tumore dell'ipofisi, 2) a distensione idrocefalica dei ventricoli, 3) a compressione sopra i peduncoli cerebellari.

Per il tumore dell'ipofisi deponevano essenzialmente: 1) i dati dell'esame oftalmoscopico e campimetrico; il quale rivelò che dall'occhio sinistro, non v'era quasi percezione di luce, mentre a destra esisteva una emianopsia temporale completa; e che esisteva inoltre atrofia bianca della papilla d'ambo i lati, con traccie di neurite e di neuroretinite; 2) uno stato ben manifesto di arresto nello sviluppo sessuale, con genitali infantili ed assenza assoluta di peli; 3) i risultati dell'esame radiografico. La splendida radiografia, ottenuta dal Dr. Worral (v. Tav. fig. 2), dimostra in corrispondenza della sella turcica la presenza di un grosso tumore ovale che faceva pressione in alto e posteriormente e che aveva dilatato ed escavato la sella turcica, fino a farle assumere un volume doppio del normale. La radiografia dimostra assai chiaramente la presenza di alcune ombre opache che segnavano il contorno del tumore e che il Prof. Horsley riconobbe come dovute a concrezioni o a spicule calcaree, avendone già osservate di simili in un altro caso e diagnosticò, in base a questo carattere, che si dovesse trattare di un tumore cistico con calcificazione dalla parete, come potè confermare all'atto operativo.

Riguardo alla distensione idrocefalica dei ventricoli, essa si rivelava con una emiparesi destra, la quale dimostrava che la pressione doveva essere maggiore sull'emisfero sinistro; ed ancora colle condizioni mentali del ragazzo, il quale presentava l'intelligenza precoce, propria di certi idrocefalici, accompagnata da un certo grado di infantilismo psichico.

La compressione in fine sul cervelletto, si rivelava con una leggiera atassia di tutte le estremità, specie delle inferiori.

Operazione. — Prof. Horsley. - Cloroformio.

1° tempo 23-IV-07.

Craniectomia temporoparietale destra definitiva. Le ossa del cranio sono sottilissime. La dura sovradistesa, di colorito bluastro intenso, sporge notevolmente attraverso la breccia ossea.

2° tempo - 27-VI-07. All'apertura della dura, fuoriesce una notevole quantità di liquido cefalorachidiano; il lobo temporale, enormemente disteso, si affloscia alquanto, ciò che rende più agevoli le manovre necessarie per la esposizione della regione ipofisaria.

Sollevato il lobo temporosfenoidale, si potè facilmente mettere in evidenza un grosso tumore cistico, quale era stato diagnosticato, che venne subito inciso e dal quale sgorgò una quantità di liquido brunastro.

Svuotata la cisti, riavvicinati i lembi della dura, e ribattuto il lembo cutaneo, si procedette alla sutura di questo e alla medicazione.

Decorso postoperativo. — Immediatamente dopo l'operazione, probabilmente a causa della fuoriuscita rapida del liquido cefalorachidiano, l'ammalato presentava delle peculiari condizioni psichiche: rimase per qualche tempo assopito, facendo movimenti disordinati e senza senso colle braccia; ma questo stato presto si dileguò. La ferita guarì rapidamente per prima intenzione e alla decima giornata dopo l'operazione, l'a. poteva già uscire in vettura per fare una passeggiata.

La sua storia successiva però fu sfortunata.

Ritornato a casa sua, in America, la convalescenza fu buona; ma successivamente, il drenaggio del liquido cefalorachidiano nello spazio sottodurale continuò; e venne così a formarsi immediatamente, al disotto della cute, nella regione operata, una raccolta pulsante di liquido cefalorachidiano.

Quando la tensione del liquido aumentava, l'a. cadeva in istato di stupore, era colto da forte cefalea e talora anche da vomito. In questo stato durava qualche giorno, poi il ragazzo ritornava nelle condizioni abituali.

I parenti non permisero che il bambino venisse liberato da queste condizioni, ciò che si sarebbe potuto fare con una semplice puntura, e l'a. morì per essersi ristabilito l'idrocefalo, 18 mesi dopo l'operazione.

*
* *

Dovendo ora intraprendere l'esposizione analitica dei sintomi dei tumori ipofisari, sulla scorta di queste osservazioni e dei casi clinici che son riferiti nella letteratura, dividerò, come ho

detto, la mia trattazione in due parti: esponendo nella prima i sintomi che sono legati essenzialmente alla presenza del tumore endocranico e alla compressione diretta che esso esercita sugli organi circostanti, nella seconda i sintomi distrofici, dovuti alla alterazione della secrezione ipofisaria.

§ 1.° **Sintomi legati alla presenza del tumore endocranico.** — Sia che il tumore ipofisario decorra senza manifestazioni generali distrofiche, o si associ all'acromegalia, alla distrofia adiposo-genitale ecc., la sua sintomatologia, per ciò che si riferisce alla sua azione meccanica di compressione sugli organi circostanti, non cambia. Per cui la trattazione dei sintomi del tumore ipofisario, che ora intraprendo, potrà applicarsi tanto ai tumori che decorrono accompagnati da acromegalia o da qualcun'altra delle distrofie cosidette ipofisarie, come a quelli che assolvono il loro corso senza dar luogo ad alcun disturbo trofico. I sintomi dovuti alla presenza del tumore endocranico, possono raggrupparsi in due categorie: 1° sintomi cerebrali diffusi, da aumentata pressione endocranica, comuni a tutti i tumori endocranici; 2° sintomi a focolaio o di localizzazione, legati alla sede speciale del tumore in immediata vicinanza del chiasma, dei seni cavernosi e dell'olfattivo, del trigemino ecc., tra i quali comprendo anche i sintomi rilevabili all'esame radiografico.

a) **Sintomi cerebrali diffusi** *(da aumentata pressione endocranica).* — Essi sono, come per i tumori endocranici in genere, la cefalea, il vomito, le vertigini, la papilla da stasi, alcuni disturbi psichici, sensitivi, motori, talune modificazioni del polso, del respiro e della temperatura.

Hanno in generale scarso valore per la diagnosi di sede, non offrendo tratti caratteristici che li distinguano dalle manifestazioni analoghe che si hanno nei tumori di altre regioni del cervello. Solo taluni di essi, come per esempio la papilla da stasi, presentano delle particolarità che possono, fino ad un certo punto, indirizzarci nella localizzazione del tumore.

Sarà mia cura di richiamare particolarmente l'attenzione

sopra questi peculiari caratteri che possono assumere i sintomi generali, in rapporto alla sede speciale del tumore.

L'ordine di frequenza secondo cui questi sintomi si manifestano nei tumori cerebrali in genere è, secondo Krauss e Wilder, il seguente: cefalea, papilla da stasi, vomito, vertigine, disturbi psichici ecc.

Cefalea. — È il più comune, forse anche il più precoce e il più molesto fra i sintomi dei tumori dell'ipofisi. Sulla sua frequenza, possediamo i dati di Rath che la riscontrò nell'81,8 %, dei casi, di Lebert nell'85.7 %, di Friedreich nell'88,8 %, di Ladame nel 71,4 %, e di Frankl-Hochwart, il quale sopra 155 casi osservati, l'avrebbe riscontrata in un terzo di essi. Nei casi in cui essa non è stata segnalata, si tratta per lo più di tumori a lento sviluppo (Zeri).

Oltre che frequente, la cefalea, nei tumori ipofisari, è precoce nella sua comparsa, tanto che Rosenthal la considera come un sintoma iniziale. Essa è inoltre di solito assai grave e tenace. Solo in pochi casi in fatti, è indicata come leggiera; generalmente essa è intensa, profonda, insistente. Può assumere, specie nelle esacerbazioni parossistiche, tale intensità e violenza che l'a. ne rimanga come sopraffatto e la vita gli sia resa insopportabile. Sono stati descritti, in casi di tumori dell'ipofisi, attacchi di cefalea che durarono parecchi giorni (Erb, Mosler, Pel) e persino delle settimane di seguito (Ruttle, Bruzzi). Questi attacchi, ripetendosi, sogliono lasciare dietro di sè qualche peggioramento dei disturbi visivi e psichici e in qualche caso furon visti terminare con la cecità dell'ammalato, come nei casi di Chalk e Wolf, citati da Sternberg.

La cefalea può essere diffusa o localizzata. Ma la localizzazione non ha di solito importanza per la diagnosi di sede, potendosi fare alle sedi più svariate: alla fronte, all'occipite, alle tempie, in corrispondenza del piano coronale, come è segnalato in qualcuno dei casi da me riferiti, a tutta una metà della testa, così da simulare l'emicrania, come osservarono Deyl, Erb, Mosler, ecc.

Nè pare che per la localizzazione possa avere alcun valore la dolorabilità di certe zone del cranio alla pressione, come vorrebbero Bergmann e Oppenheim; perchè anche questa fu riscontrata, nei tumori dell'ipofisi, in corrispondenza delle zone più diverse. Cito tra le localizzazioni più singolari quella che fu osservata nel caso operato da Schloffer, in cui l'ammalato accusava una spiccata sensibilità alla pressione, circoscritta alle bozze frontali. Nel caso di cui all'osservazione IV, la dolorabilità era localizzata al vertice del capo e riusciva particolarmente doloroso all'ammalata il toccarsi i capelli e il pettinarsi.

Papilla da stasi. — (Stauungspapille, Oedème de la papille, Choked disk). La papilla da stasi è considerata generalmente come una delle manifestazioni più tipiche dell'aumentata pressione endocranica e la si suole riscontrare nei tumori cerebrali con una frequenza che oscilla, secondo le statistiche di Wilder, Reich Amuske, Lawfort e Martin, citate da Duret, dal 75 al 90 % dei casi.

Nei tumori dell'ipofisi invece, la papilla da stasi si osserva assai raramente (Raymond).

Uthoff, nella relazione sopra i sintomi oculari nelle affezioni dell'ipofisi, fatta al Congresso internazionale di Budapest dell'anno scorso, riferì che, sopra 328 casi di affezioni dell'ipofisi con sintomi oculari, la papilla da stasi era stata riscontrata solo 25 volte con una percentuale quindi che non raggiunge l'8 %; non solo; ma anche in quei pochi casi in cui la papilla da stasi esisteva, essa non era quasi mai associata alla emianopsia bitemporale, mentre, in taluno di essi, era stata vista associata a idrocefalo interno (Custring), vale a dire a una condizione già per se stessa sufficiente a determinarla, indipendentemente dal tumore ipofisario. Anche Rath dall'esame dei suoi 33 casi, conclude che nei tumori dell'ipofisi la pupilla da stasi è assai meno frequente che nei tumori delle altre regioni del cervello. Solo Delbanco e Berget dicono che la papillite non dev'essere così rara come si crede, senza però suffragare la loro affermazione con dati di fatto molto probativi.

Certo è che, scorrendo le storie cliniche di tumori dell'ipofisi nei quali l'esame oftalmoscopico sia stato eseguito accuratamente, si rimane sorpresi dalla grande frequenza dei casi in cui questo sintoma non è segnalato. Anche nei casi da me illustrati, sebbene spesso si trattasse di casi gravi, con tumori voluminosi, in un periodo avanzato della loro evoluzione, una tipica papilla da stasi non fu mai osservata. Solo nei casi III e X furono riscontrati segni di pregressa retinite e neuroretinite, con essudati nella papilla e nella retina. Questa singolare rarità della papilla da stasi nei tumori dell'ipofisi, è in contrasto non solo con quanto si osserva nei tumori endocranici in genere; ma anche colla grande preponderanza che hanno nella sintomatologia dei tumori dell'ipofisi, gli altri sintomi oculari. Essa assume per ciò un valore diagnostico differenziale non indifferente, sul quale richiamo in modo particolare l'attenzione.

Varie sono le spiegazioni che di questo fatto si è cercato di dare. È noto come attualmente si tenda ad ammettere che la papillite, anzichè con la stasi venosa, intesa nel senso originario attribuitole da v. Graefe, di un effetto cioè della compressione del seno cavernoso, con ostacolato deflusso del sangue dalla vena oftalmica; sia piuttosto in rapporto con un fatto di edema o di idrope del nervo ottico, per aumento di liquido cefalorachidiano nella sua guaina, che comunica direttamente con lo spazio sottoaracnoideo. Ora, data questa interpretazione della genesi della papilla da stasi, si capisce facilmente come il tumore ipofisario, comprimendo la guaina dell'ottico, possa impedire ogni comunicazione di questa con lo spazio sottoaracnoideo ed evitare quindi che la papillite si manifesti.

Altri invece ammettono che l'assenza della papilla da stasi nei tumori dell'ipofisi, sia in rapporto con la loro natura, per lo più benigna e poco invadente (Quarenghi), ed altri in fine che essa dipenda dal modo di svilupparsi di questi tumori, lento e graduale, così da permettere un facile accomodamento del circolo alle mutate condizioni di pressione endocranica.

Vomito. — Suole accompagnare la cefalea e non manca

quasi mai negli stadi terminali della malattia. Rath l'avrebbe notato nel 41.4 $^0/_0$ dei casi, corrispondentemente a quanto si osserva nei tumori endocranici in genere, nei quali Jacoby e Oppenheim lo riscontrarono, sopra 568 osservazioni, nella terza parte circa dei casi. Esso ha i caratteri del vomito cerebrale: facile e senza sforzo, indipendente dai pasti; chiude spesse volte un accesso di cefalea.

É stata rivelata una certa maggiore frequenza del vomito nei tumori ipofisari senza acromegalia, che in quelli con acromegalia (Pansini, Messedaglia) in rapporto col minore volume e con il carattere di maggiore benignità che hanno di solito i tumori ipofisari degli acromegalici. Il vomito infatti, come del resto la cefalea, le vertigini, ecc. sarebbe tanto più grave e insistente, quanto più rapido è lo sviluppo e maggiore il volume che raggiunge il tumore. Nel caso VIII, in cui il tumore decorse in poco più di un anno e mezzo, raggiungendo dei diametri di 4-5 cm., il vomito persistette insistente per ben 8 mesi, comparendo persino 3-4 volte al giorno.

Vertigini. — Anche questo sintoma suole associarsi alla cefalea ed al vomito; è però assai meno frequente di essi. Perchè gli si possa attribuire significato di sintoma di tumore endocranico, occorre anzitutto che siano escluse tutte le altre possibili cause di vertigini, specie ogni alterazione a carico dell'orecchio.

La presenza di vertigini fu segnalata nei casi di Heusser, Breitner, Hoffmann, Loeb e Arnold. In uno dei miei casi (III), l'ammalato riferiva in modo preciso l'impressione che egli provava durante l'accesso, di girare su se stesso e che gli oggetti circostanti e la camera girassero attorno alla sua persona. Qualche volta però l'attacco non si limita a questa sensazione soggettiva; ma l'ammalato stesso si sposta, come nel caso VII, in cui l'ammalato girava su sè stesso, costantemente verso destra; oppure solo perde l'equilibrio e cade, come è stato osservato nel caso di Loeb e Arnold, nel quale l'accesso vertiginoso si chiudeva con la caduta a terra dell'ammalato.

Disturbi psichici. — Paul Schuster, che ha compiuto nel

1903, uno studio clinico-statistico completo di tutti i casi fino allora conosciuti di tumori cerebrali, in rapporto ai disturbi psichici che presentavano, ha trovato che i tumori dell'ipofisi occupano il terzo posto fra i tumori cerebrali, dopo quelli del corpo calloso e dei lobi frontali e temporali, in ordine alla frequenza con cui possono trovarsi associati a disturbi psichici. Alla statistica di Schuster corrisponde quella di Henke. Una percentuale un po' maggiore darebbero le ricerche di Boyce e Beadles, i quali su 3000 autopsie di alienati, trovarono 20 casi con tumore cerebrale, dei quali 6 appartenevano all'ipofisi.

I disturbi psichici accompagnano dunque frequentemente i tumori dell'ipofisi, non solo; ma talora assumono tale preponderanza sugli altri, da dominare quasi da soli il quadro clinico, come è stato osservato nel caso di Fuchus, di Hildebrandt, di Cestan e Halberstadt ecc.

Ma si può forse dire che essi offrano una fisionomia caratteristica? o siano legati alla sede speciale del tumore?

Non parrebbe, a giudicare dalle manifestazioni disparatissime che si trovano riferite nelle storie di questi ammalati, nelle quali si descrivono: stati di semplice debolezza mentale (Müller), torpore intellettuale (Zenker), ottundimento del sensorio (Eisenlohr), comportamento bambinesco (Bernhardt, Mohr, Rayer) stati melanconici (Brunet, Meige), allucinazioni (Roscioli, Wittel, Cristiani, Funaioli e caso I), allucinazioni con idee deliranti (caso III) e con stati sonnambolici (caso IX), accessi di delirio (Breitner, Loeb e Arnold), psicosi di Korsakow (Stäussler). Mentre d'altra parte in un caso solo, nel di Woegelin, i disturbi psichici si poterono mettere in rapporto con la compressione esercitata dal tumore, grosso come un uovo di pollo, sulla faccia inferiore nei lobi frontali, dei quali esso si era scavata una vera nicchia.

Se però si considerano queste svariate manifestazioni da alterata psiche nel loro complesso, si può dire, sintetizzando, che i disturbi psichici che accompagnano i tumori ipofisari, pure non essendo caratteristici, sono prevalentemente dei disturbi a carattere depressivo. Essi consistono generalmente in uno stato di

astenia cerebrale o di indebolimento, più o meno accentuato, di tutte le facoltà psichiche, a cui si accompagna di solito un certo grado di ottundimento del sentimento e di inerzia volitiva. Per ciò che si riferisce all'intelligenza, questo indebolimento si rivela di solito con perdita della memoria, sia dei fatti vicini che lontani, lentezza delle percezioni, difficoltà a concentrare l'attenzione sopra un oggetto qualsiasi, obnubilazione mentale. ecc. ecc.

Questo stato di depressione o di torpore intellettuale, affettivo e volitivo, fa si che gli ammalati rimangano come chiusi in sè stessi, indifferenti a quanto li circonda; e può, nei gradi più avanzati degenerare in un vero stato soporoso nel quale la psiche si estingue, come ben dice il Dupré, mentre la malattia gradatamente precipita nel coma terminale.

La sonnolenza è una delle manifestazioni che vengono con maggiore insistenza segnalate nei tumori dell'ipofisi. Bernhardt fin dal 1881 considerava la sonnolenza, accompagnata da un particolare rallentamento della parola, stentata e confusa, come uno dei sintomi caratteristici dei tumori dell'ipofisi. E una tendenza invincibile al sonno, fu segnalata nei casi di Mott, Fraenkel, Petrina, Devic e Cournout, Neusinger, citati da Duret. Tipico a questo riguardo si presenta il caso dell'osservazione IX, nel quale l'ammalata si addormentava mentre le si stava parlando. Classico poi è rimasto il caso di Soca, nel quale l'ammalato cadde in uno stato di sonno prolungato, che durò per sette mesi. E affatto recentemente Baduel ha richiamato l'attenzione sopra certe ipersonnie legate a dispituitarismo, di di cui egli osservò un caso, di ipersonnia durata quattro anni, consecutiva ad una flogosi cronica periipofisaria di origine otitica.

Disturbi della sensibilità e della motilità. — Si è cercato piuttosto nella loro mancanza che nella loro presenza, un argomento in favore della diagnosi di tumore ipofisario.

Furono tuttavia notate parestesie transitorie alle gambe e alle braccia (nell'operato di Kocher scomparvero dopo l'operazione); senso di peso nella profondità delle orbite, prosopalgie, neuralgie ciliari, formicolio al dorso a alle estremità, diminuzione

della sensibilità; non mai vere e proprie anestesie. Un disturbo che è, con una certa insistenza, segnalato nei casi clinici che io ho riferito, è un'alterazione del senso muscolare di cui non è fatto cenno da altri autori. Essa era particolarmente manifesta nei casi V. VI. VII. VIII.

Anche i disturbi della motilità hanno poco di caratteristico. Essi non hanno quasi mai una localizzazione speciale, e si attribuiscono all'aumento generale della pressione endocranica. Quelli che si incontrano con maggiore frequenza sono le convulsioni epilettiformi, che sono state segnalate da Rath, Marinesco, Raymond e Souques, citati da Duprè, da Habersohn, Eisenlhor, Hoffmann, Ladame ecc.

A questo riguardo richiamo particolarmente l'attenzione sulla presenza dell'epilessia nei tumori dell'ipofisi, poichè questo fatto può avere, a mio avviso, una importanza chirurgica grandissima. I soli due casi infatti, tra quelli da me riferiti, (VIII e IX) in cui era stata segnalata l'epilessia (ad accessi senza convulsioni nel primo caso, con convulsioni tipiche nel secondo) morirono entrambi immediatamente dopo il primo tempo dell'operazione, consistente in una semplice craniectomia preventiva), in accessi epilettici risvegliati verosimilmente dal trauma operatorio, il primo 36 ore dopo l'intervento, nel primo accesso comparso; il secondo 48 ore dopo, nel secondo accesso.

Altre volte, ma assai meno frequentemente, si è accennato a un certo grado di atassia delle estremità superiori (Grahl), o delle estremità inferiori (Zöllner, Rothmann, Frankl, Hochwart), con riflesso sull'andatura, incerta e strascicata. Oppure si parla di emiplegie transitorie, come fu osservato una volta da Rath. Nel caso Wells (osserv. X) erano presenti entrambe queste manifestazioni (atassia, ed emiplegia transitoria). In fine sono riferite alcune modificazioni dei riflessi, specie del riflesso patellare, che fu trovato assente nei casi di Hagelstan, Tanzi, Hansemann, Lloyd, riferiti da Cagnetto; stati di debolezza o di paresi degli arti inferiori (Rath 10 volte su 33); paresi dei muscoli della deglutizione e della fonazione (Grahl, Müller); accessi apoplet-

tiformi (Müller); paresi o paralisi multiple (Zöllner, Müller), che difficilmente si potrebbero spiegare con un'azione diretta del tumore sopra determinate zone del cervello ecc. ecc.

Assai più importanti, dal punto di vista semeiologico, sono quei disturbi della sensibilità e della motilità che sono riferibili a compressione diretta del tumore sopra determinati organi della base del cervello, che descriveremo tra i sintomi a focolaio.

Modificazioni della temperatura. — Si osservano con una certa frequenza nei tumori dell' ipofisi. I casi di Zenker, Eisenlohr, Cestan e Halberstadt, Landau, Breitner, ebbero decorso febbrile, con iperpiressia (fino a 42°.4 nel caso di Landau) nello stadio terminale.

Nel caso di Rosenhaupt, il decorso acutissimo, accompagnato da febbre elevata e da ingrossamento della tiroide, aveva fatto pensare si trattasse di una strumite e nel caso di Loeb e Arnold il decorso febbrile aveva tratto in inganno, facendo pensare ad una meningite. Specialmente rimarchevole è il caso di Kiliani, nel quale l' aumento rapido della temperatura, avvenuto in coincidenza con un aggravamento improvviso dei sintomi, fu messo in rapporto con una emorragia prodottasi nell' interno del tumore, ciò che si potè constatare al tavolo operatorio. Anche in uno dei casi da me riferiti (osserv. IX), fu notato un aumento di temperatura che si verificò quando l' ammalata cadde in uno speciale stato soporoso. Qualche rara volta invece, la temperatura fu trovata subnormale (Frankl-Hochwart); al quale proposito ricordo incidentalmente, come Caselli avesse messo in rapporto l' ipotermia osservata da Gley, Marinesco, Vassale e Sacchi ecc. nei loro animali ipofisiectomizzati, coi perturbamenti prodotti dall' operazione sui nuclei della base.

Modificazioni del polso e del respiro. — Consistono generalmente in un rallentamento del polso, che nei tumori cerebrali in genere, fu visto scendere fino a 30 pulsazioni (Bruns), e in una certa irregolarità del respiro che si può fare lento, profondo, aritmico, talora a forma di Cheyne Stokes. In un caso riferito da Zöllner, il rallentamento del polso si manifestava ad accessi, unitamente ad aumento della pressione.

Breitner riferì un caso in cui il polso era notevolmente più frequente della norma; ma ciò era spiegabile coll'aumento della temperatura, trattandosi di uno dei casi sopracitati, ad andamento febbrile.

b) **Sintomi a focolaio** *(Herdsymptome)*. — Sono quelli che hanno per la diagnosi di localizzazione il massimo valore, perchè strettamente legati alla sede del tumore e alla sua evoluzione.

Essi si identificano essenzialmente con i sintomi oculari, che costituiscono il tratto fondamentale, caratteristico che domina la sintomatologia dei tumori dell' ipofisi. Possono bensì aversi fatti di compressione, oltre che sulle vie ottiche e sui nervi motori dell'occhio, anche sull' olfattorio, sul trigemino, sul facciale, sull'acustico, sui peduncoli cerebrali ecc; ma questi perdono ogni importanza, di fronte all'assoluta preponderanza che hanno nel quadro clinico dei tumori ipofisiari, i sintomi oculari.

1) *Sintomatologia oculare*. — Si può affermare con Uthoff che qualcuno dei sintomi oculari (che possono andare dai più lievi disturbi fino alla cecità), esiste regolarmente, sotto una forma o sotto l' altra, quasi in ogni caso di tumore dell' ipofisi. Le statistiche di Hertel e di Stzemiski, che dànno una percentuale di poco superiore al 50 $^0/_0$, devono ritenersi di molto inferiori al vero, perchè raccolte su casi nei quali l'esame oftalmoscopico non era stato eseguito sistematicamente. Mentre assai più veridiche devono ritenersi le cifre che dànno Bartels, il quale sopra 40 casi esaminati, trovò reperto oftalmoscopico normale solo in 10 e Frankl Hochwart, il quale sopra 72 casi trovò il visus normale soltanto 3 volte. Dei casi che io ho riferito, non ve n'è neppur uno, nel quale non esistesse qualche sintoma a carico dell' apparato visivo. Così che non deve sembrare eccessiva l'affermazione di Pierre Marie e di Souza Leite, i quali considerano i disturbi oculari come i sintomi fondamentali dei tumori dell' ipofisi.

Dico subito però che essi non sono assolutamente costanti.

Furono osservati dei casi di tumori ipofisari a reperto oftalmoscopico perfettamente normale, nei quali la presenza del tu-

more fu dimostrata solo dall' autopsia, (Claus e Van der Stricht, Erb, Boltz, Hansemann).

L' assenza di sintomi oculari per ciò, non autorizza ad escludere il tumore. Esso può esistere ugualmente e non dare manifestazioni apprezzabili a carico dell' apparato visivo, sia perchè si sviluppi solo o prevalentemente verso il basso, in senso extracranico (Hansemann), o perchè sia così molle da non esercitare una notevole compressione sul chiasma (Boltz); oppure perchè, sviluppandosi molto lentamente, permetta agli organi nervosi della base di adattarsi alla sua graduale pressione; o in fine perchè il tumore, rinvenuto all' autopsia, si sia sviluppato rapidamente solo negli stadi terminali della malattia.

*
* *

I disturbi oculari che si riscontrano nei tumori ipofisari, siano essi o no accompagnati da acromegalia o da altre distrofie, sono essenzialmente dovuti alla pressione che il tumore esercita sulle vie ottiche decorrenti alla base del cranio (chiasma, bendelette, nervi ottici), e sui nervi motori dell'occhio (tronchi nervosi o nuclei d' origine). Non si può tuttavia escludere che essi possano stabilirsi, anche indipendentemente dalla compressione esercitata dal tumore, per dei processi di neurite o per processi degenerativi, che possono insorgere indipendentemente dalla presenza del tumore, come hanno dimostrato Arnold, Klebs, Fritsche ed altri, oppure per uno strozzamento delle vie ottiche, provocato dalle arterie cerebrali anteriori spostate, come vogliono Sachs, Berger, Erdheim ecc. Queste eventualità però devono ritenersi affatto eccezionali. Anche il fatto osservato da Bartels, che cioè questi disturbi sono sempre gli stessi sia che il tumore provenga dall' ipofisi, come dall' infundibolo, come da un altro punto qualsiasi della regione ipofisaria, depone per la natura puramente meccanica della causa che li sostiene.

Essi non sogliono comparire molto precocemente (Leber, Josephson, Henneberg) occorrendo, perchè si possano manifestare, che il tumore abbia oltrepassato i confini della sella, verso

la base cerebrale. HENNEBERG però ha descritto un caso in cui la cecità, di origine ipofisaria, si era stabilita 13 anni prima della morte dell'ammalato; e non è raro il caso che si osservino sintomi manifesti di compressione sul chiasma, prima di ogni altro sintoma di compressione cerebrale.

Generalmente si svolgono a poco a poco, in modo lento e graduale, corrispondentemente ad una progressiva invasione del chiasma e delle vie ottiche da parte del tumore. Nei tumori maligni in modo più rapido e precoce.

Più raramente, questi disturbi si stabiliscono in modo brusco e repentino (BAILY), come avvenne nel caso di UTHOFF, in cui una cecità totale comparve improvvisamente in un ammalato che prima non aveva accusato disturbi oculari; e nel caso da me riferito all'osservazione VI, in cui l'ammalato, essendo medico, potè notare su se stesso lo stabilirsi improvviso dell'emianopsia. Camminava in bicicletta, quando s'accorse che tendeva involontariamente a deviare verso il lato destro della strada. Scese immediatamente, chiuse l'occhio sinistro e trovò che aveva perso la vista per tutta la metà temporale del campo di destra. Fattosi tosto esaminare da un oculista, questi trovò che esistevano delle emorragie puntiformi nella retina, una notevole riduzione della metà temporale del campo visivo di destra che, nel corso di 2 mesi, andò rapidamente trasformandosi in una emianopsia temporale completa.

Uno dei tratti più caratteristici dei disturbi oculari che accompagnano i tumori dell'ipofisi, è dato dalle facili oscillazioni di peggioramenti, remissioni, soste, miglioramenti ecc, che si possono avverare nel loro decorso e che sono in rapporto, assai probabilmente, con oscillazioni nel volume del tumore, dovute a cause divese. Nel caso di UTHOFF, che ho testè ricordato, una cecità completa che si era stabilita repentinamente, regredì spontaneamente, lasciando il posto ad una emianopsia bitemporale, che non peggiorò ulteriormente, nonostante il tumore progredisse nella sua evoluzione fino ad uccidere l'ammalato.

Anche Rath osservò un caso di cecità transitoria da tumore ipofisario. Nel caso VIII (Roberts) da me riferito, l' ammalato, affetto da amaurosi sinistra con emianopsia destra, presentava una cecità transitoria, che compariva improvvisamente mentre egli camminava per la strada e tosto si dileguava.

Berger osservò rapidi e frequenti cambiamenti nel quadro sistomatologico presentato dai suoi ammalati; egli anzi ritenne che queste oscillazioni e sopratutto queste regressioni, fossero così caratteristiche, da poter essere messe a profitto per la diagnosi. Ma il fatto è stato osservato non solo in casi di isterismo, bensì per altre affezioni organiche indipendenti dai tumori dell' ipofisi. Oppenheim in fatti, ha descritto un caso di meningite sifilitica della base, con compromissione del chiasma, in cui si ebbe dapprima un' amaurosi transitoria che fu giudicata di natura isterica, la quale poi scomparve, lasciando il posto ad una emianopsia bitemporale, con mutamenti giornalieri nel campo visivo, dovuti a cambiamenti nell' irrorazione di una gomma che circondava il chiasma; come egli credette di poter dimostrare all' autopsia.

Queste variazioni, che si possono avere nei sintomi del tumore ipofisario sono, come ho detto, molto probabilmente in rapporto con oscillazioni nel volume del tumore o anche, come vuole Schloffer, della tensione del liquido cefalorachidiano dei ventricoli. Una emorragia nell'interno del tumore, come fu dimostrato nel caso di Baily al tavolo anatomico, e nel caso di Kiliani all'operazione; la rottura di una cisti, la protrusione del tumore attraverso la base del cranio, con fuoriuscita del liquido cefalorachidiano e conseguente diminuzione della pressione endocranica; modificazioni circolatorie diverse, edema ecc. sono tutti fattori che possono renderci ragione dei rapidi cambiamenti che si possono stabilire nel volume del tumore e riflettersi quindi sul decorso dei sintomi da esso provocati.

*
* *

Il primo sintoma oculare che l'ammalato avverte è di solito *la diminuzione dell'acutezza visiva.* Nel maggior numero dei casi, specie in quelli studiati quando l' esame oftalmoscopico e le misurazioni del campo visivo non erano in uso, si trova indicato come sintoma quasi costante l'ambliopia, che nei casi più gravi, può progredire fino all'amaurosi. Gli ammalati si accorgono che non vedono più bene, hanno l' impressione di una nebbia che stia loro davanti agli occhi, sentono che la loro vista deperisce di giorno in giorno; e quando ricorrono all'oculista, questi, procedendo ad un esame diligente dell'apparato visivo, bene spesso rileva che la diminuzione del visus è dovuta alla presenza di una tipica emianopsia bitemporale.

Il fatto che l' ammalato difficilmente si accorge dell' emianopsia anche quando essa sè già stabilita, ed avverte solo un senso di annebbiamento e di diminuzione della vista, pare sia legato alla esistenza e alla conservazione del fascio maculare. La presenza del fascio maculare, costituito dalle fibre provenienti dalla macula, che decorrono tra i fasci diretti e incrociati (provenienti rispettivamente dalla metà temporale e nasale della retina), e si decussano solo parzialmente nel chiasma, è generalmente ammessa, dopo le ricerche di Samelsohn, Vossius, Bunge, Uthoff e Thomsen. E il suo comportamento in seguito alla compressione esercitata dai tumori sul chiasma, avrebbe non poca importanza per l' interpretazione di questo diverso modo di comportarsi dell' emianopsia oggettivamente e soggettivamente. Perchè esso sarebbe leso solo raramente e tardivamente nei tumori dell' ipofisi; e, rimanendo intatto il fascio maculare e conservato il punto di fissazione, si ritiene che l'ammalato non possa aver coscienza dell' emianopsia.

L' emianopsia bitemporale o temporale eteronima, come è noto, è il sintoma più importante, das klassiche Symptom (Fuchs) dei tumori dell' ipofisi. Essa è dovuta a ciò che il tumore, in

corrispondenza del chiasma, comprime e lede i fasci incrociati, provenienti dalle due metà nasali della retina, che nel chiasma si decussano. Essa è il sintoma patognomonico delle lesioni del chiasma. In fatti essa non può essere provocata che da una lesione localizzata al chiasma, in corrispondenza della sua linea mediana, o del suo angolo anteriore o posteriore; oppure, in via puramente teorica, da una compressione bilaterale simmetrica sulle metà interne dei due nervi ottici, che in pratica non si è mai osservata.

Ma può essa ritenersi patognomonica, oltrechè delle lesioni del chiasma, dei tumori dell' ipofisi in modo particolare? Sebbene questi costituiscano, nel massimo numero dei casi la causa della compressione del chiasma, bisogna tener presente che, all'infuori del tumore ipofisario, altri processi neoplastici o infiammatori delle regioni circostanti al chiasma possono, per la loro sede, e per la loro speciale evoluzione, determinare una emianopsia bitemporale tipica, che per nulla si differenzia da quella da tumore dell' ipofisi.

Conosciamo un caso di Weir Mitchell, in cui l'emianopsia era stata determinata da un aneurisma sviluppatosi a livello della sella turcica, e uno di Pauksat (citati da Giordano) in cui la causa risiedeva in una cisti sviluppatasi dalla commessura anteriore. Oppenheim inoltre ha dimostrato che si può avere l' emianopsia bitemporale nella meningite della base e Galezowski la vide comparire perfino in malati di tabe.

Non dunque sintoma patognomonico dei tumori dell' ipofisi, ma certamente sintoma di capitale importanza ed estremamente caratteristico, può ritenersi l' emianopsia bitemporale.

Lo Zander, il quale ha fatto degli studi molto accurati sulla topografia del chiasma e sui suoi rapporti coi tumori dell'ipofisi, ha affermato che l' ipofisi deve essere aumentata nei suoi diametri di almeno mezzo centimetro, per poter esercitare una compressione sulle vie ottiche. Egli poi combattè l'opinione comunemente ammessa che il chiasma sia normalmente adagiato al davanti del peduncolo dell' ipofisi, sulla superficie antero-supe-

riore del corpo dello sfenoide, in corrispondenza del *sulcus chiasmatis* o *sulcus opticus;* poichè esso giacerebbe invece più posteriormente. Per cui i tumori della pituitaria si svilupperebbero non già al di dietro, ma al davanti del chiasma. Così si spiegherebbe, secondo ZANDER, la comparsa dell'emianopsia bitemporale pura, nei tumori dell'ipofisi, per pressione del tumore sulle due metà mediali dei nervi ottici, prima della loro decussazione; mentre più difficilmente la si potrebbe spiegare con una pressione sul chiasma, nel quale i fasci decorrono mescolati.

Le osservazioni successive però, non confermarono le idee di ZANDER e lo SCHLOFFER, che ha studiato i rapporti dei tumori col chiasma, sopra numerosi esemplari del Museo di Praga, ha visto che entrambi le possibilità possono darsi: che il tumore cioè si sviluppi prevalentemente al davanti, o prevalentemente al di dietro del chiasma.

Quanto all'emianopsia pura poi, essa è un fatto assai poco frequente nei tumori dell'ipofisi (STERNBERG). Essa suole presentare un modo d'insorgere e di decorrere assai diverso a seconda del volume e del modo di evoluzione del tumore. Può essere parziale, e presentarsi sotto forma di scotomi, oppure totale; o può estendersi anche alla metà nasale del campo, corrispondentemente alle diverse modalità secondo le quali la compressione si esercita.

Qualche volta fu osservato in primo tempo un restringimento concentrico del campo, a cui fu visto succedere, in una seconda fase, una tipica emianopsia bitemporale (UTHOFF). Ma più spesso, negli stadi iniziali, si hanno dei semplici scotomi temporali (MEVEL, HOFFMANN). Progredendo l'evoluzione del tumore, dall'emianopsia bitemporale si può passare all'emianopsia di un lato con ambliopia o amaurosi dell'altro lato, oppure all'amaurosi di un lato con ambliopia nella metà nasale dell'altro lato, e finalmente alla amaurosi completa bilaterale.

Assai interessante a me sembra, riguardo al modo di progredire delle modificazioni del campo visivo, il reperto che io ho descritto all'osservazione V e che è riprodotto all'evidenza

nei tre diagrammi (I, II, III) che ho riportato. In questo caso fu possibile seguire il restringersi progressivo del campo visivo parallelamente all' evolversi del tumore: da una forma molto lieve di scotoma bitemporale di 10 gr., constatata nel 1901 da un oculista di Johannisburg, attraverso fasi gradatamente crescenti, fino alla amaurosi completa di un lato, con emianopsia temporale, accompagnata da scotomi per i colori e da restringimento della metà nasale del campo dell' altro lato.

Unitamente all' emianopsia si può, secondo Oppenheim, avere *emiacromatopsia bitemporale*, alla quale Josephson tende a dare quasi la stessa importanza che all' emianopsia. Anche l' emiacromatopsia, come l' emianopsia può essere diffusa a tutta una metà del campo, o presentarsi sotto forma parziale, di scotomi per i colori. A questo riguardo richiamo nuovamente l' attenzione sopra i reperti da me riferiti all' osservazione I e IV ed illustrati nei relativi diagrammi.

In qualche caso, ma assai raramente, fu osservata invece dell' emianopsia bitemporale o eteronima, anche *l' emianopsia omonima*. Uthoff la osservò solo 11 volte sopra 328 casi di tumori ipofisari a sintomatologia oculare. Secondo Oppenheim essa è da ritenersi affatto eccezionale.

Perchè l'emianopsia omonima si manifesti, in corrispondenza dei tumori dell' ipofisi, è necessario che il tumore abbia assunto uno sviluppo unilaterale, comprimendo una sola bendeletta ottica. Nel caso di Dodgson, citato da Sternberg e nei casi analoghi di Harris e Dulles, si ebbe una tipica emianopsia omonima sinistra per lesione di una sola benderella ottica e nei casi di Yamaguchi e di Sträussler invece, la lesione, circoscritta inizialmente ad una sola benderella, si andò successivamente diffondendo al chiasma e alla benderella dell' altro lato.

Come accanto alla emianopsia bitemporale è stata osservata l' emiacromatopsia bitemporale, così oltre alla emianopsia omonima, è stata descritta anche una *emiacromatopsia omonima*, da Salbey e da Strümpell, citati da Sternberg.

Da ultimo, come manifestazioni affatto eccezionali, ricordo come in alcuni casi di tumori ipofisari, siano stati osservati anche degli *scotomi centrali* (Nettleship, Josephson ecc.) e *restringimenti periferici*, più o meno concentrici, del campo visivo (Lawrence, Bull, Uthoff), i quali non hanno nessuna importanza per la diagnosi.

* * *

Il reperto oftalmoscopico che si suole accompagnare alla emianopsia bitemporale, non è quasi mai, come ho già detto, quello della papilla da stasi; ma quello di una *atrofia semplice, primaria degli ottici* (22 %), oppure, più raramente (13 %), di una *neurite ottica* (Uthoff).

L'atrofia primaria degli ottici, che costituisce il reperto oftalmoscopico più frequente nei tumori dell'ipofisi, insorge primitivamente come tale, in seguito alla compressione diretta del tumore sulle fibre del nervo ottico e non è da confondere coll'atrofia che spesso consegue ad una pregressa papillite. Atrofia primaria pura degli ottici, fu riscontrata nei casi di v. Eiselsberg, Mixter, Rosenthal, Zöllner, Bernhardt, Oppenheim, Fröhlich, Heusser ecc. ecc. Nei casi che io ho riferito, l'atrofia primaria fu riscontrata costantemente, ad eccezione dei casi III e X, nei quali v'erano traccie di pregressa retinite e neuroretinite, con essudati nella papilla e nella retina e del caso VI, in cui esistevano delle emorragie puntiformi nella retina.

La reazione pupillare emiopica di Wernicke, fu constatata in alcuni casi e in altri no; per cui non è possibile attribuirle, nel caso dei tumori ipofisari, una grande importanza diagnostica (Uthoff).

Secondo Sternberg, Broadbent, Rabinowitch, essa può comparire in entrambe le forme di emianopsia, tanto nell'eteronima, come nell'omonima.

Nei casi che io ho riferito, il sintoma di Wernicke fu trovato presente e ben manifesto nei casi III e V.

Altri fenomeni pupillari di minore importanza furono rilevati in rapporto con la cecità o con la paralisi dell'oculomotore. Fuchs ha osservato l'*anisocoria*, che esisteva pure nei miei casi II e III; Sternberg la *mancanza del riflesso pupillare* alla luce, talvolta anche quando era conservato quello all'accomodazione. Beduschi e Quarenghi parlano di uno *spasmo pupillare bilaterale*, di difficile interpretazione.

Ed in uno dei casi da me riferiti (osservazione III) esisteva una manifesta *ectopia della pupilla* destra, la quale era spostata verso il margine superiore–interno dell' iride.

*
* *

Tra gli altri sintomi oculari, uno dei più importanti è l'*esoftalmo*. Esso fu osservato, con una certa frequenza nei tumori dell' ipofisi e nell' acromegalia. Secondo Scalinci esso esiste nel 10 $^0/_0$ dei casi di acromegalia. Fu osservato con maggiore frequenza nei tumori maligni che invadono l' orbita come nel caso di Habersohn e nel caso di Zöllner, in cui l'esoftalmo comparve prima da un lato poi dall' altro, seguendo in ciò il progredire del tumore. Poggio ha riferito un caso di tumore dell' ipofisi con esoftalmo, nel quale l' occhio sporgeva dalle orbite di due dita, immobile.

Quando non fu potuto dimostrare la dipendenza dell' esoftalmo dalla invasione dell' orbita da parte del tumore, esso fu attribuito alla ipertrofia del cuscinetto adiposo retrobulbare (Hertel), alla pressione esercitata dal tumore sul seno cavernoso (Denti, Potter e Atkinson), a paralisi di tutta l' innervazione motrice dell' occhio (Andry) e recentemente da Scalini ad alterazioni del simpatico.

Il nistagmo, assai raro (Roscioli), fu osservato nell' acromegalia nel 6 $^0/_0$ dei casi; la *diplopia,* in due dei miei casi II, III, agli stadi iniziali della malattia.

*
* *

Appartengono ancora alla sintomatologia oculare le alterazioni nella innervazione motrice dell'occhio.

Tra i nervi che si distribuiscono ai muscoli oculari (oculomotore comune, oculomotore esterno e patetico), quello che si trova leso con grande prevalenza è l'oculomotore comune, il quale può venir compresso dal tumore, sia nel suo tronco, come nei suoi nuclei d'origine, quando il tumore invada e comprima il pavimento del III ventricolo.

La *paralisi dell'oculomotor comune*, che colpisca tutti i suoi rami, come è stata osservata nel caso di Yamaguchi e nei miei casi II e III, è affatto eccezionale. Di solito la lesione si limita ad uno solo o ad alcuni dei suoi rami di distribuzione. Così che si possono avere diverse manifestazioni. 1) *Ptosi palpebrale*, per paralisi di quel ramo dall'oculomotore che si distribuisce all'elevatore della palpebra (Backer, Loeb e Arnold, Petrina, Woolcombe, Strümpell, Müller, Stevens, Josephson ecc.). Nel mio caso II, la ptosi fu il primissimo sintoma che comparve. L'ammalato non aveva il più piccolo disturbo, quando i compagni richiamarono la sua attenzione sul fatto che la sua palpebra sinistra scendeva più in basso della destra. 2) *Paralisi isolata del retto interno*, con paralisi dalla convergenza (Litthauer, Mackie, Wyte, Bartels, Kojewnikoff Uthoff): 3) *Paralisi isolata dell'obliquo inferiore* (Hare, citato di Sternberg) ecc. Di solito le paralisi parziali dell'oculomotore sono unilaterali e raramente si ha la partecipazione contemporanea dei due oculomotori (Baily, Pechkranz, Andry, Saundby ecc.). Anche queste paralisi, come gli altri sintomi oculari possono regredire (Mosler e Schlesinger).

Di fronte alla grande frequenza delle affezioni dell'oculomotore comune, quelle dell'oculomotore esterno e dall'abducente sono rarissime.

La *paralisi dell'oculomotor-esterno*, fu osservata da Hoffmann e da Müller ecc. Segue poi da ultimo, la *paralisi isolata*

dell' abducente, che è rarissima e fu osservata soltanto nei casi di Agostini e di Hausell.

Quando tutti i nervi e quindi tutti i muscoli oculari sono lesi, si ha *l' oftalmoplegia* completa. Essa è stata osservata da un lato solo, da Lebert, Vigouroux, Laignel-Lavastine; bilaterale, da Andry e da Saundby.

I disturbi dell' innervazione motrice dell' occhio possono altresì associarsi a paresi o a paralisi di altri territori muscolari; quando il tumore comprima altri nervi o altre zone della base del cervello.

Così fu osservato in qualche caso (Bregmann e Steinhaus, Cestan e Halberstadt, Raymond) una *paralisi alterna*, vale a dire paresi o paralisi dell' oculomotore di un lato e della metà opposta del corpo.

In questi casi il tumore, oltre che il tronco dell' oculomotore, comprimeva il peduncolo cerebrale dello stesso lato.

2) *Alterazioni nel territorio di distribuzione di altri nervi cranici.* — Degli altri nervi cranici, all' infuori dei nervi motori dell' occhio, furono trovati lesi l' olfattivo, l' acustico, il facciale e il trigemino.

Olfattivo. — La sua alterazione si manifesta con disturbi dell' olfatto (anosmia o emianosmia), come fu osservato nei casi di Strümpell, Rosenhaupt, Rauh, Bregmann e Steinhaus e nel mio caso I.

A questo riguardo, ricordo incidentalmente come, oltre ai disturbi dell' olfatto, siano stati osservati a carico delle cavità nasali, epistassi e catarro (Gutsche Bregmann), come sintomi indiziari di un tumore ipofisario.

Nel caso Wells (osservaz. X), la comparsa della epistassi coincise con la comparsa del tumore e molte volte l' epistassi chiudeva gli attacchi di cefalea che dal tumore erano indubbiamente sostenuti. Ed anche nel caso a cui si riferisce l' osservazione VI, si notò pochi mesi prima della comparsa della sintomatologia conclamata del tumore, un catarro nasale purulento misto a sangue, che durò per tre settimane.

Acustico. — Disturbi dell'udito vari, per lo più sotto la forma di rumori soggettivi, furono osservati nei casi di CAGNETTO BREGMANN e STEINHAUS ecc., e sopratutto nel caso di ZÖLLNER, in cui furono i sintomi iniziali della malattia.

Facciale. — Leggieri gradi di paresi del facciale furono notati anche in qualcuno dei casi da me riferiti: leggier grado di paresi del facciale destro nel caso I; leggerissimo grado di pasesi limitata al facciale inferiore nel caso III. Di vera paralisi facciale, si parla solo nel caso di MÜLLER.

Trigemino. — Finalmente, e più frequentemente, fu trovato leso il trigemino, le cui manifestazioni possono essere varie: da dolori nevralgici irradiantisi alle diverse sue branche (KOLLARITS ANDRY, LOEB, ZÖLLNER, MASSOT ecc.) ad alterazioni del gusto, a financo alle manifestazioni più gravi della cheratite neuroparalitica che, in seguito a compressione sul trigemino, esercitata da tumori dell'ipofisi, fu osservata da GRÜNWALD e da CRZELLITTZER.

3) *Sintomi rilevabili all' esame radiografico.* — I tumori dell'ipofisi non si rivelano all'esame radiografico direttamente, ma per le modificazioni che possono indurre nella sella turcica.

Dopo che OPPENHEIM ebbe dimostrato per il primo la possibilità di trarre profitto dall'esame radiografico della base del cranio, per la diagnosi dei tumori dell'ipofisi, si può dire che non vi sia stato caso pubblicato, che non fosse corredato dalla radiografia. Questa divenne un sussidio di primo ordine ed un elemento indispensabile per la diagnosi. Sopratutto i casi in cui si intervenne chirurgicamente furono tutti previamente sottoposti all'esame radiografico.

Il reperto che si ha comunemente nei tumori dell'ipofisi è quello di un ingrandimento, più o meno manifesto, della sella turcica nei suoi diametri sia orizzontali che verticali, con scomparsa per lo più dell'ombra corrispondente alle ipofisi clinoidee posteriori. Questo semplice reperto, è sufficiente per dimostrare l'esistenza, la sede e, fino ad un certo punto, il volume del tumore. Deduzioni più particolareggiate si vollero trarre dal re-

perto radiografico, da SCHÜLLER, ERDHEIM, SCHLOFFER, secondo i quali la radiografia ci dovrebbe poter illuminare anche sulle modalità di sviluppo e perfino sull'operabilità del tumore ipofisario.

Fu sopratutto lo SCHLOFFER che, studiando attentamente le modificazioni della sella in rapporto alle immagini radiografiche, osservò che, corrispondentemente ai tre tipi fondamentali di alterazioni nella forma della sella, di cui io ho parlato nell'Anatomia patologica, si possono ottenere, all' esame radiografico, delle immagini diverse, le quali permettono di trarre qualche conclusione sull'operabilità del tumore, e precisamente: tutte le volte che l'ombra radiografica ci dimostra un allargamento dell'ingresso della sella turcica non superiore a 2 cm., si dovrebbe poter escludere che il tumore abbia uno sviluppo endocranico e concludere quindi per la sua operabilità per la via nasale.

Gli osservatori successivi però furono meno ottimisti di SCHLOFFER, accontentandosi di chiedere alla radiografia, che ci illumini sulla esistenza del tumore e sul suo volume approssimativo. JAUGEAS, in un recente lavoro, ha precisato il valore e i limiti della radiografia per la diagnosi dei tumori ipofisari.

Un caso finora unico, nella letteratura dei tumori ipofisari, nel quale fu possibile rilevare all' esame radiografico, non solo la sede e il volume del tumore, ma la proiezione di tutto il suo contorno, nel modo più chiaro e completo, è quello che io ho riferito all' osservazione X.

Se si esamina la fig. 2 della tavola in fondo al testo, che corrisponde alla radiografia del cranio dell' ammalato WELLS, si rileva molto chiaramente che, oltre ad un notevole allargamento dall' ombra corrispondente alla sella turcica, esiste una manifesta ombreggiatura sotto forma di una linea curva, in certi punti più densa in altri meno, che insieme con l' ombra proiettata dal pavimento della sella, viene a delimitare una figura irregolarmente circolare che non è altro se non il contorno preciso del tumore. Il Prof. HORSLEY già all'esame clinico, in base a questo reperto, potè diagnosticare si trattasse di un tumore cistico con calcificazione della parete e la diagnosi potè essere confermata all' atto operativo.

Fin da quando nel 1897 al Congresso di Mosca, Henschen ha parlato per la prima volta della possibilità di ottenere l'immagine radiografica dei tumori endocranici, Obici e Pollici riferirono di aver ottenuto una chiara radiografia di un tumore cerebrale e successivamente Pfahler e Deaver, Church, Mills ecc., dissero di essere riusciti ad ottenere buone immagini radiografiche di sarcomi, fibrosarcomi, gomme sifilitiche ecc. degli emisferi cerebrali e del cervelletto.

Forse il particolare assottigliamento della teca cranica che accompagna certi tumori, o altre condizioni diverse, potranno aver agevolato il reperto; oppure anche in quei tumori si trattava di condizioni analoghe a quelle che si sono avute in questo caso.

Per ciò che si riferisce all'ipofisi, a me non consta che altri reperti del genere siano stati finora osservati.

§ 2°. **Disturbi trofici e del ricambio, da alterata funzione ipofisaria.** — Ho già detto come i tumori dell'ipofisi che assolvono il loro corso senza dar luogo ad alcuna apprezzabile alterazione del trofismo generale o del ricambio organico, costituiscono una piccola minoranza di fronte a quelli ben più numerosi, che si associano nel loro decorso all'acromegalia, alla distrofia adiposo-genitale, alla glicosuria, a qualcuna insomma di quelle manifestazioni generali organiche, che sono l'espressione di una malattia grave di tutto l'organismo, legata all'alterata funzione della ghiandola pituitaria.

Frankl-Hochwart, nella sua recente statistica di tumori ipofisarii senza acromegalia, ne ha raccolti appena 155 casi, comprendendovi anche quelli, già per se stessi numerosi (una cinquantina circa) con distrofia adiposo-genitale; mentre la cifra complessiva dei tumori dell'ipofisi si aggira sui 500 (Dialti).

Come noi siamo perfettamente all'oscuro sul meccanismo d'azione della pituitaria nella determinazione delle distrofie ipofisarie; così non possiamo renderci ragione del perchè in un determinato caso, compaia piuttosto l'uno che l'altro, oppure

nessuno dei vari disturbi trofici che ai tumori dell' ipofisi si sogliono associare.

Risultano però dall' osservazione clinica ed anatomo-patologica alcuni dati di fatto, che è bene tener presenti quantunque non sappiamo darne una spiegazione soddisfacente.

Così per esempio non si comprende perchè il diabete, che è così frequente (40 $^0/_0$ Borchardt) nei tumori dell' ipofisi con acromegalia, non sia mai stato osservato finora in nessun caso di tumore associato ad adiposità (Strada). Ugualmente difficile a spiegarsi è il perchè i tumori del dotto ipofisario, che si trovano così spesso in casi di adiposità, di infantilismo ecc., non siano stati trovati mai, qualunque fosse la loro sede e il loro volume, nell' acromegalia. La quale a sua volta si associa prevalentemente, secondo alcuni anzi esclusivamente all' adenoma (Tamburini, Benda, Fischer).

Da un punto di vista puramente semeiologico, a noi interessa di passare in rassegna le diverse alterazioni distrofiche che possono accompagnare i tumori ipofisari, senza entrare in ulteriori discussioni sulla loro patogenesi di cui ci siamo già, a suo tempo, largamenti occupati.

Acromegalia. — La grande maggioranza dei tumori dell'ipofisi, i tre quarti di essi, si può dire, decorre con acromegalia. Questa singolare forma morbosa, descritta per la prima volta nel 1886 da P. Marie, come una distrofia sistematica, caratterizzata da una singolare ipertrofia non congenita della faccia, delle mani e dei piedi; era già stata precedentemente osservata in Italia da Verga (1864), Lombroso (1868), Brigidi (1877), Taruffi (1879) ed illustrata sotto le più varie denominazioni (prosopectasia, macrosomia, somatomegalia, leontiasi ossea). Essa è oramai conosciuta così bene nelle sue manifestazioni cliniche e nel suo reperto anatomopatologico, che io credo di potermi dispensare dal farne qui una descrizione particolareggiata. Rimando perciò alle numerose e complete monografie che su di essa sono state scritte, alcune delle quali anche in italiano, assai pregevoli e recenti; tanto più che io non avrei nessun fatto nuovo da aggiun-

gere; poichè nessuno dei casi che io ho riferito presentava fatti di acromegalia. Solo nel primo caso è stato notato una particolare prominenza delle bozze frontali, manifestatasi, a detta della moglie dell'ammalato, solo dopo la comparsa dei primi sintomi della malattia. E nel caso III, è stato rilevato come l'ammalato avesse delle mani smisuratamente grandi. Non esisteva però nessun'altra deformità che potesse far pensare ad acromegalia, e l'ammalato affermava di aver sempre avuto le sue mani così. Per ciò che si riferisce ai rapporti tra acromegalia e tumore ipofisario, la questione fu già trattata a fondo e in modo completo, nel capitolo della patogenesi.

Dal punto di vista sintomatologico, debbo solo far rilevare come spesso i sintomi del tumore passano inosservati o, quanto meno, son poco manifesti nell' acromegalia, in rapporto col decorso prevalentemente benigno che essi di solito assumono.

Le cose però cambiano aspetto nelle forme più rare di acromegalia acuta o maligna, bene studiate da STERNBERG, GRUBLER, MESSEDAGLIA ecc., nelle quali le manifestazioni da parte del tumore possono essere più clamorose e tumultuarie, corrispondentemente alla evoluzione più rapida e invadente del tumore.

Del resto la sintomatologia propria del tumore ipofisario, non si differenzia per nulla nei casi di acromegalia da quella che ho tracciato e che è comune a tutti i tumori dell' ipofisi.

Distrofia adiposo-genitale. — Una descrizione più particolareggiata meritano i disturbi trofici che vanno compresi sotto questa denominazione, in quanto si tratta di una sindrome che non è ancora stata accolta nei trattati ed è poco conosciuta. Meglio di qualunque descrizione che io ne potrei dare; mi pare possano servire a dare un'idea precisa della sindrome di FRÖHLICH, le storie cliniche dei casi, oltremodo tipici, che ho citati nel capitolo della patogenesi.

Volendo però riassumere in brevi note semeiologiche il quadro clinico che ci presentano gli ammalati di questa forma; è bene distinguere i sintomi che si riferiscono all'adiposità, dalle alterazioni degli organi genitali e dei caratteri sessuali secondari.

Premetto che la sindrome può tanto colpire la donna prima o durante la vita sessuale, o in vicinanza e dopo la menopausa; come l'uomo adulto, tanto quanto i bambini e gli adolescenti. Essa però varia nelle sue manifestazioni secondo l'età e le condizioni fisiologiche degli ammalati. Mentre nei soggetti adulti, l'alterazione dell'ipofisi si può tradurre in disturbi vari della sfera sessuale, come cessazione delle mestruazioni, impotenza ecc., nei soggetti giovani essa suole condurre a veri arresti di sviluppo (Babinski).

Per cominciare ora a dire dell'adiposità, essa di solito è diffusa o generalizzata, tanto superficiale che profonda. Vi sono però delle sedi di predilezione dell'adipe che sono al collo, la regione sottomentoniera, al torace, la regione mammaria; finalmente le parti inferiori dell'addome, dove il grasso può accumularsi in tali proporzioni, da far pendere le pareti addominali a guisa di grembiale al davanti delle coscie, come è rappresentato nelle fotografie di alcuni ammalati studiati da Launois e Cléret.

Il grasso può abbondare anche nelle regioni profonde, come nel mediastino, provocando talvolta dei disturbi circolatori, stasi venosa ecc, e nell'addome, specialmente nell'epiploon e nel mesenterio.

La pelle subisce pure delle alterazioni. Di solito si presenta pallida, giallastra o leggermente cianotica al viso. In qualche caso è viscida e fredda. Altre volte invece presenta una spiccata somiglianza con la pelle dei mixedematosi: e ciò specialmente in corrispondenza dagli arti inferiori, dove la cute assume un aspetto edematoso, mentre non esiste veramente edema; ma un ispessimento della cute, per cui affondandovi il dito, questo non vi lascia l'impronta. In qualche caso è persino possibile riscontrare nella pelle delle smagliature simili alle gravidiche, dovute alla distensione eccessiva della trama elastica.

Le alterazioni della sfera sessuale, si manifestano negli adulti con la cessazione delle mestruazioni e la frigidità sessuale nella donna, la mancanza di ogni stimolo e l'assoluta impotenza nell'uomo: e con l'involuzione precoce delle ghiandole seminali.

Nei soggetti giovani esse si traducono in un arresto di sviluppo, che appare più manifesto specialmente nei ragazzi. L'aplasia dei genitali in questi casi, sembra tanto più grave in quanto lo sviluppo eccessivo del grasso nelle regioni inguinali, quasi nasconde i genitali stessi. Alla pubertà, il pene e i testicoli rimangono piccoli, infantili. Così, nelle ragazze, la vulva e la vagina, l' utero e le ovavie rimangono ipoplasici e le mestruazioni non compaiono *(ipogenitalismo)*.

Qualche volta si associano a questi arresti di sviluppo, delle vere anomalie di formazione dell' apparato sessuale: criptorchismo (Bartels), ipospadia (Zak, Strada) monorchismo (Finkelburg) ecc. Altra volta è tutto un arresto dello sviluppo somatico che si associa all' ipoplasia dei genitali *(nanismo)*. Specialmente interessanti sono certe forme di infantilismo che possono manifestarsi anche in individui che hanno già raggiunto il completo sviluppo (infantilisme reversif de l'adulte di Gandy e infantilisme tardif di Brissaud e Bauer).

Questi arresti di sviluppo appaiono tanto più manifesti e più marcatamente tradiscono il carattere infantile dei genitali, in quanto spesso contemporaneamente non si manifestano, o restano poco marcati anche i caratteri sessuali secondari.

Il pube, le ascelle, le guancie restano glabre o si coprono di radi peluzzi. Così negli adulti si può avere caduta dei capelli, rarefazioni dei peli. Non solo, ma in qualche caso furono visti altresì comparire dei caratteri sessuali eterologhi (Pechkranz, Zak, Bartels ecc.); per esempio sviluppo delle mammelle nei maschi, in rapporto non già col deposito di grasso ma con ipertrofia della ghiandola (ginecomastia), forma femminile del bacino e della trachea; e nella femmina, sviluppo di peli sulla faccia e su altre parti del corpo, oppure distribuzione dei peli ai genitali secondo il tipo maschile.

Nei casi che io ho illustrato, l'adiposità, del carattere della tipica adiposità cerebrale, fu osservata nel caso IV, in cui si trattava di una donna di 37 anni assai corpulenta e grassa, dalla cute pallida, con sviluppo notevole delle vene, la quale aveva

cominciato ad ingrassare così, dopo il primo parto; e nell'osservazione IX, che si riferisce pure ad una donna assai grassa e torpida, che cominciò ad ingrassare eccessivamente quando comparvero i primi disturbi visivi. Ma, meglio che in ogni altro, nel caso VII, che si riferisce ad un uomo di 38 anni, che pesava più di un quintale, che insieme ad altre alterazioni della sfera sessuale, presentava un'adiposità spiccatissima, con pelle di colore pallido-giallognolo, soffice al tatto.

Quanto ai disturbi della sfera sessuale in questo ammalato esisteva una assoluta impotenza; nelle altre due donne che ho citato, le mestruazioni erano cessate completamente. Nel caso III che si riferisce ad un uomo di 36 anni, era cessato da quasi due anni ogni appetito sessuale; nel caso I (uomo di 29 anni) la diminuzione e l'assoluta scomparsa di ogni potere sessuale era stato uno dei primi sintomi a comparire; e nel caso X vi erano segni manifesti di ipogenitalismo.

La *cachessia* non offre nessun tratto caratteristico: il più delle volte si manifesta solo negli stadi terminali del tumore.

La *glicosuria* anch'essa, dal punto di vista semeiologico, non si può per nulla distinguere da quella di origine epatica o pancreatica ecc.

Sulla sua frequenza nei tumori dell'ipofisi i dati sono alquanto discordanti. Mentre infatti le prime statistiche di Hinsdale, davano delle percentuali assai basse del 10-12 %, dalle più recenti indagini di Benda, Borchardt, Messedaglia ecc., su casi in cui fu praticato sistematicamente l'esame delle urine, risultano delle percentuali assai maggiori (fin del 40 % negli acromegalici, secondo le più recenti statistiche di Borchardt). Questi dati, che si accordano con l'antica opinione di Marie, il quale riteneva che la glicosuria fosse presente nella metà circa dei casi di acromegalia, sono da ritenersi più prossimi al vero. Un tratto che può presentare il diabete acromegalico e che ha il suo riscontro nelle oscillazioni che abbiamo notato avverarsi per altri sintomi del tumore ipofisario, è che esso può avere delle sospensioni e dei periodi di latenza, come dimostrarono gli studi di Borchardt e di Strümpell.

La glicosuria ipofisaria, come ho già detto, non si può considerare come un sintoma specifico, essa è però sempre un sintoma assai frequente ed interessante, che il chirurgo non tralascierà di rintracciare ogni volta che sospetti la presenza di un tumore dell' ipofisi.

In qualche caso, invece che una vera e propria glicosuria, fu segnalata semplicemente poliuria e polidipsia, come nel mio caso IX. Mentre un caso tipico, per la comparsa di un diabete grave e precoce, in coincidenza con le prime manifestazioni del tumore, è quello da me riferito all'osservazione X.

Ho già detto come queste diverse sindromi distrofiche di origine ipofisaria, possano manifestarsi con diversa intensità, e in diversa misura associarsi alle manifestazioni proprie del tumore. Ed ho anche ricordato come in qualche caso, sia stata constatata la presenza contemporanea di sintomi di adiposità o di ipogenitalismo e di acromegalia. Sono questi i casi che v. Eiselsberg e Kocher chiamano casi a tipo misto.

Finalmente fu anche osservato il passaggio di una forma distrofica in un' altra, come nei casi di Finkelburg, Nazzari, Rath ecc., nei quali una adiposità iniziale fu seguita da cachessia. Tipico a questo riguardo è il caso di Rath, nel quale l'ammalato, affetto da distrofia adiposo-genitale, morì cachettico, perdendo nel corso della malattia 57 libbre del suo peso.

Cap. VI.

DIAGNOSI, PROGNOSI E CURA

§ 1°. **Diagnosi.** — Se è arduo sempre il compito della diagnosi generica di tumore cerebrale, anche più difficile riesce la localizzazione del tumore all' ipofisi.

Nonostante la grande varietà e complessità del quadro sintomatologico che possono offrire i tumori dell' ipofisi, a noi manca il sintoma patognomonico, la sindrome specifica che ci permetta di diagnosticarli con assoluta certezza.

Il quadro delle conseguenze dell' aumentata pressione endocranica in fatti, è, con lievissime varianti, il quadro solito dei tumori cerebrali in genere. Dei sintomi a focolaio, abbiamo visto come neppure l' emianopsia bitemporale, che è di tutti il più caratteristico, possa ritenersi assolutamente patognomonico. Nemmeno la radiografia, che è pure un potente sussidio diagnostico, non ci può dare la sicurezza assoluta (Josephson, Hinsdale). Le alterazioni del ricambio e la glicosuria, possono aversi nelle più svariate malattie dell' encefalo. E la stessa acromegalia, se presuppone costantemente un' alterazione dell' ipofisi, non è sempre indiziaria di un vero e proprio tumore.

L' esposizione analitica poi che abbiamo fatto dei sintomi dei tumori dell' ipofisi, se può servire per farci conoscere la frequenza e il valore diagnostico di ciascuno di essi, è ben lungi dal darci un' idea dalla varietà dei modi e della diversa propor-

zione con cui detti sintomi si possono associare e combinare tra loro in ogni singolo caso.

Occorre tener presente che, come vi sono casi in cui i sintomi del tumore sono quasi tutti presenti, altri se ne conoscono i quali decorrono accompagnati solo da taluno di essi e non sempre dei più significativi; come fu osservato nei casi di Fuchs e di Cestan e Halberstadt, che decorsero con soli disturbi psichici, in quello di Haushalter e Lucien, con semplice poliuria, in quello di Straüssler, in cui il sintoma predominante era una nevralgia del trigemino, in quello di Oppenheim in fine, in cui si ebbe, come unico sintoma, una oftalmoplegia unilaterale. Altri casi ancora si conoscono in cui i sintomi non solo erano scarsi, ma addirittura ingannevoli, come avvenne nel caso di Cautonnet e Cautela, decorso con sintomi di poliencefalite, nel caso di Loeb e Arnold, in cui si ebbe il quadro di una meningite acuta ecc. Altri in fine che possono decorrere silenziosi, senza dare sintomi di sorta, come fu osservato non solo per tumori piccoli, come nei casi di Weichselbaum, ma anche per tumori assai voluminosi, come avvenne nei casi di Beck e di Ribbert nei quali il tumore, sebbene avesse assunto il volume di una noce, fu trovato solo all'autopsia, come reperto accidentale e nel caso di Wagner (struma pituitaria permagna), in cui il tumore aveva raggiunto il volume di un uovo di pollo, senza dare il più piccolo segno della sua presenza.

Risulta da tutto questo, come il quadro clinico dei tumori dell' ipofisi possa essere estremamente vario e proteiforme ed offrire quindi difficoltà grandi per la diagnosi.

In un caso solo, la diagnosi di tumore ipofisario si presenta facile, " kinderleicht „ come dice Schloffer, quando cioè esista in un individuo acromegalico, una tipica emianopsia bitemporale, tanto più poi se anche il reperto radiografico sia positivo. Ma all'infuori di questo caso, che per fortuna è abbastanza frequente, la diagnosi, se pure possibile, è quasi sempre irta di grandi difficoltà; ed è spesso soltanto dopo un esame clinico accurato, minuzioso e completo di tutto l' organismo, che sarà possibile arrivare ad un concetto diagnostico preciso.

Spetta al clinico, di fronte all' ammalato e all' arduo compito della diagnosi, di saper raccogliere diligentemente i sintomi che siamo venuti enumerando, non solo, ma di saperli convenientemente apprezzare e coordinare, in modo da farli servire per quel lavorio critico di diagnosi differenziale, attraverso il quale soltanto, è possibile molte volte arrivare alla soluzione del problema diagnostico.

Io esorbiterei dai limiti di un capitolo di patologia chirurgica, se mi lasciassi indurre ad una esercitazione diagnostica differenziale dei tumori dell' ipofisi con tutte le altre forme che potrebbero eventualmente dare manifestazioni analoghe nei singoli casi.

Già la stessa sindrome acromegalica, che è così classica e peculiare, può in certe forme meno tipiche, a decorso cronico, offrire non poche difficoltà diagnostiche e indurre in errore anche i più provetti, come è avvenuto recentemente al Petrèn il quale, all' autopsia di un caso diagnosticato per acromegalia, si trovò di fronte al reperto " ganz unerwartet " di una siringomielia. E qui potrei ricordare tutte le varie forme morbose che, oltre alla siringomielia, potrebbero venire in campo per la diagnosi differenziale coll' acromegalia: l' osteite deformante o malattia di Paget, la leontiasi ossea di Virchow, l' osteoartropatia ipertrofizzante pneumica di Pierre Marie, designata da Arnold come osteite iperplastica secondaria, le esostosi multiple, il cosidetto cranium progenium di Sternberg, l' elefantiasi, il mixedema, il reumatismo cronico, quelle speciali ipertrofie parziali di organi o di parti, che sono state ottenute anche sperimentalmente (Holschewnikoff) mediante stimolazione cronica dei nervi, e che furono constatate in clinica da Mitchell, Romberg, Leyden ecc., in seguito a diverse alterazioni nervose (ferite del plesso brachiale, neuralgie, paralisi isolate dei nervi periferici ecc.). Ma per tutto questo rimando ai trattati di patologia medica e alle monografie speciali sull' acromegalia.

*
* *

Una questione però che non può a meno di essere qui trattata, è quella dei rapporti tra acromegalia e gigantismo, perchè essa interessa in particolar modo il chirurgo, riguardo alla possibilità dell' intervento che, se è giustificato, anzi nettamente indicato nell' acromegalia, non è ugualmente consigliabile nel gigantismo.

Prevale attualmente, in seguito agli studi di Brissaud e Meige e di Launois e Roy, la tendenza a considerare l' acromegalia e il gigantismo come espressioni di una stessa condizione morbosa, della stessa anomalia di sviluppo. E come prima che il Marie avesse definito i caratteri clinici e anatomopatologici dell' acromegalia, questa veniva confusa col gigantismo, ora si tende a cadere nell' errore opposto. Il gigantismo, s'è detto, non è altro che l'acromegalia dell' infanzia e viceversa l'acromegalia è il gigantismo degli adulti.

Se non che a questa formola, per avventura troppo semplice e schematica, contraddice anzitutto il fatto di numerosi casi ben conosciuti di acromegalia infantile (Hutinel, Babonneix e Paisseau) e contraddicono le osservazioni recenti di Fischer e di altri, secondo i quali l' acromegalia e il gigantismo, sebbene legati tra loro da reciproci rapporti, debbono essere mantenuti assolutamente distinti.

È bensì vero in fatti, che molti acromegalici (secondo Sternberg il 20 % di essi) possono essere pure dei giganti, come in molti casi di tipica acromegalia, si possono riscontrare note di sviluppo gigantesco dello scheletro; ma il quadro clinico, il decorso e sopra tutto il reperto anatomopatologico, non ci autorizzano a confondere le due forme in una. Che se è vero che in qualche caso, come in quelli di Langer si potè dimostrare nel cranio di giganti, un ingrandimento della sella da far supporre che una ipertrofia o un tumore dell' ipofisi vi esistesse, gli studi successivi di Sternberg dimostrarono che in quei casi

che Langer aveva preso in esame, esistevano accanto al gigantismo segni di vera e propria acromegalia.

Ma, ammesso anche che il gigantismo stia veramente in qualche sconosciuto rapporto con l'ipofisi, le alterazioni di questa ghiandola che furono riscontrate nel gigantismo, non sono certo comparabili con quelle che si rinvengono nell'acromegalia, nella quale il tumore ipofisario costituisce un reperto quasi costante, secondo alcuni anzi (Benda, Fischer) assolutamente costante e caratteristico.

Il gigantismo poi non è una condizione propriamente patologica; certo non ha, come l'acromegalia, un decorso fatalmente letale. Esso è inoltre congenito e spesso ereditario, colpisce tutto quanto lo scheletro, ed il capo spesso rimane sproporzionatamente piccolo, precisamente all' opposto di quanto suole avvenire nell' acromegalia. Nessun fatto poi ci autorizzerebbe ad un intervento chirurgico sull' ipofisi per la cura del gigantismo; mentre allo stato attuale delle nostre cognizioni, l' intervento nell' acromegalia si deve ritenere come nettamente indicato.

*
* *

Un' altra questione che merita di essere qui accennata è quella dell' adiposità di origine ipofisaria, in quanto si riferisce alla sua differenziazione da altre forme di adiposità da tumori di altre zone del cervello e particolarmente della ghiandola pineale.

Otto Marburg ha richiamato per il primo intensamente l' attenzione su questa questione, in seguito all' aver osservato una ragazza nella quale la comparsa di una spiccata adiposità in concomitanza coi sintomi di un tumore cerebrale, aveva fatto pensare alla esistenza di un tumore dell' ipofisi, mentre poi l' intervento operativo (v. Eiselsberg) dimostrò che il tumore nella regione ipofisaria non esisteva e l' autopsia svelò che esso aveva sede invece nella pineale.

Ricercando nella letteratura, egli trovò che altre volte da altri autori (Gutzeit, Feilkenfeld, Biancone, Delay, Falkson e

Coats, Forster, Nothnagel, Massot, Gowers, Nieden, Olge ecc.), erano state riscontrate anomalie dello sviluppo, adiposità, alterazioni dei genitali, cachessia ed altre manifestazioni distrofiche, precisamente comparabili a quelle che si hanno nei tumori ipofisari, associate invece a tumori, per lo più teratomi, della pineale.

Egli, stabilendo un parallelo fra le alterazioni della ipofisi e quelle della pineale, parlò di *Dispinealismus*, per analogia col dispituitarismo, e riconobbe in esso tre condizioni: di *Hypopinealismus*, la cui manifestazione consisterebbe nell'adipositas, di *Hyperpinealismus* che coinciderebbe coll'ipertrofia dei genitali, e di *Apinealismus* a cui corrisponderebbe la cachessia di origine pineale. Poichè nei tumori della pineale, contrariamente a quanto si osserva nella distrofia adiposo-genitale di origine ipofisaria, i genitali si presentebbero di solito in istato di ipertrofia, anzichè di atrofia, ciò che costituirebbe un buon segno differenziale tra le le due sindromi.

Affatto recentemente Frankl-Hochwart pure, ha osservato il caso di un bambino di 5 anni e $^1/_2$, affetto da teratoma della pineale, nel quale la diagnosi era stata incerta tra tumore ipofisario e tumore della pineale e nel quale il carattere differenziale più saliente, consisteva nello sviluppo abnorme del pene, con erezioni, pelo ai genitali, voce profonda.

Naturalmente anche il diverso comportamento dei sintomi di focolaio, il reperto radiografico ecc., possono in questi casi contribuire a chiarire la diagnosi differenziale.

È bene però che il chirurgo tenga presente alla mente la possibilità di confondere il quadro distrofico da tumore dell'ipofisi con quello dovuto a tumori della pineale, per i quali pure si sono già iniziati studi e ricerche (Exner e Boese, v. Eiselsberg) sugli animali e sul cadavere, per poterli aggredire e curare chirurgicamente.

Non insisto sui caratteri differenziali tra l'adiposità di origine ipofisaria e le altre forme di adiposità, sia d'origine cerebrale, che costituzionale, oppure dipendenti da altre condizioni orga-

niche normali o patologiche, per il cui riconoscimento servono i criteri soliti forniti dalla patologia medica.

*
* *

Concludendo, possiamo dire che la diagnosi dei tumori ipofisari, se può in qualche caso offrire delle difficoltà grandissime e quasi insormontabili, non si deve in genere ritenere superiore ai nostri mezzi ed assolutamente irraggiungibile, come vorrebbe il MESSEDAGLIA il quale, dopo un'analisi critica, forse eccessivamente demolitrice, dei sintomi del tumore ipofisario, è giunto ad una affermazione di impotenza dei nostri mezzi diagnostici che non mi sembra del tutto giustificata.

Intanto nei casi operati da HORSLEY, che io ho riferito, la diagnosi fu sempre possibile prima dell' intervento e dall' intervento fu successivamente confermata. E lo stesso si può dire per tutti gli altri casi operati, ad eccezione forse del solo caso di MARBURG, al quale ho testè accennato, che fu affidato al chirurgo come tumore dell' ipofisi, mentre si trattava di tumore della pineale.

Certo si potrebbe obbiettare che in questi casi la diagnosi fu possibile perchè la malattia era molto avanzata; mentre ciò che sopratutto interessa, è che la diagnosi sia fatta precocemente, affinchè l'ammalato possa essere consegnato al chirurgo in tempo utile per la cura. Ma anche alla diagnosi precoce si potrà arrivare, quando si ponga attenzione e si dia speciale importanza a quei sintomi che sono tra le manifestazioni più precoci del tumore: i disturbi della sfera sessuale, sopratutto l'amenorrea nelle donne, e le modificazioni caratteristiche del campo visivo, che sono spesso rilevabili all'esame oggettivo, prima ancora che l'ammalato vi abbia posto mente.

Sulla natura del tumore non si potranno fare che delle induzioni; a meno che si tratti di neoformazioni tubercolari o sifilitiche, per il cui riconoscimento potranno giovare, oltre ai dati dell' anamnesi e dell' esame generale, i risultati delle prove biologiche (reazione alla tubercolina, reazione di WASSERMANN ecc.) che in queste malattie si sogliono praticare.

Quando si tratti di tumori veri e propri, si potrà tener conto del loro decorso e delle loro modalità di sviluppo. Un decorso lento e graduale, con buona conservazione delle condizioni generali, farà propendere per un tumore benigno; mentre nei tumori maligni si avrà piuttosto un decorso rapido e tumultuario, invadente, con tendenza del tumore a sconfinare dalla regione ipofisaria, e con risentimento più o meno grave delle condizioni generali. Così la mancanza di quelle oscillazioni nel decorso dei sintomi, che furono con una certa frequenza rilevate specie nelle forme molto vascolarizzate e facili alle emorragie, nelle cisti parassitarie ed ematiche ecc.; farà porre in seconda linea queste forme, in confronto di altre, nelle quali il decorso è più uniformemente costante e progressivo.

Maggiore importanza possono forse avere i disturbi trofici che al tumore si accompagnano, per la diagnosi di natura del tumore stesso; facendoci l' acromegalia pensare piuttosto all'adenoma, la distrofia adiposo-genitale ai tumori del dotto ipofisario o ai teratomi. Per i quali ultimi potrà deporre anche l' età dell' ammalato e la precoce comparsa dei sintomi.

Anche il criterio statistico potrà avere un certo valore, dimostrandoci esso la grande preponderanza degli adenomi ed anche dei tumori del dotto ipofisario, in confronto delle altre forme di tumori dell' ipofisi.

Ma più ancora che la diagnosi di natura, ciò che al chirurgo interessa, è di avere qualche dato approssimativo sul volume e sullo sviluppo prevalentemente intra- o extracranico del tumore, per poter giudicare della sua operabilità e del procedimento operativo che meglio si adatti al caso in questione. Ma per questo potranno, solo fino ad un certo punto, servire l' entità e il modo di progredire delle modificazioni del campo visivo, la gravità maggiore o minore dei sintomi generali di compressione, l' estensione dei sintomi a focolaio, in rapporto coll'estensione del territorio nervoso invaso dal tumore, ma sopratutto, nei casi fortunati, i risultati dell' esame radiografico.

§ 2°. **Prognosi.** — La prognosi dei tumori dell' ipofisi lasciati a sè, è decisamente infausta.

Ho già ricordato come la marcia progressiva dei sintomi possa subire delle oscillazioni, delle soste ed anche delle regressioni spontanee, tali da simulare delle vere guarigioni. Ma si tratta per lo più di miglioramenti transitori e illusori, poiché il decorso del tumore riprende presto o tardi il suo andamento progressivo e costante, verso un esito inesorabilmente letale.

Vi sono tumori che si trascinano per un periodo di tempo assai lungo: 10–20, persino in qualche caso (Frankl–Hochwart) 30 anni dall' insorgenza; altri invece, e sono la maggior parte, che assolvono il loro corso in 2–3–4 anni al più; e ciò in rapporto coi caratteri di maggiore o minore malignità del tumore e con la resistenza organica dell' individuo che ne è colpito. Ma nei casi ordinari, l' esito definitivo è sempre letale. Questo occorre tenere ben presente, quando si tratti di consigliare a questi ammalati l' intervento chirurgico che, per quanto grave ed aleatorio, costituisce per l' ammalato l' unica ancora di salvezza.

Solo in qualche caso, assolutamente eccezionale, il tumore ha cessato di crescere e la malattia di progredire (Krauss), per calcificazione del tumore o per rammollimento od emorragia nel suo interno.

La prognosi pertanto è sempre infausta ed anche quando la si consideri subordinatamente alla cura, dev' essere assai riservata, in rapporto alla eccezionale gravità dell' intervento.

§ 3°. **Cura.** — Mette a pena conto di parlare della *cura medica* dei tumori ipofisari, che si riassume essenzialmente nella opoterapia ipofisaria e nella cura coi raggi X e col radium.

Dopo che Marie e Marinesco nel 1895 curarono degli acromegalici con la somministrazione di succo di ipofisi, l' opoterapia ipofisaria, con estratti variamente preparati, fu tentata da una lunga serie di osservatori (Levi e De Rotschild, Mairet e Bosc, Caselli, Renon e Delille, Parisot, Parhon, Soullier e Carthier,

Azam, Trerotoli, Satre ecc.), non solo nelle sindromi ipofisarie; ma nelle più svariate malattie: nell'epilessia, nel morbo di Basedow, in quasi tutte le malattie infettive acute ecc.

Nell'acromegalia, dopo i risultati scarsi e poco incoraggianti di Marie e Marinesco, che si risolsero, in ultima analisi, in una attenuazione della cefalea in 2 dei 3 ammalati curati, Byron Bramwell, Rolleston, Mendel, Schiff, Schultze, Witmer State, Pineles, Moracewsky, Castiglioni, Aporti ecc., riferirono casi curati con risultati non molto superiori a quelli, talvolta anzi con risultati completamente negativi. E Renon e Delille videro persino in seguito alla somministrazione di estratti ipofisari, aumentare in modo non dubbio i disturbi acromegalici, per cui vennero alla conclusione che l'opoterapia ipofisaria anzichè arrestare, stimola ed aggrava il processo acromegalico.

Nè migliore fortuna ebbero gli estratti nella cura di certi disturbi dello sviluppo (Levi e De Rotschild), nè della adiposità di origine ipofisaria (Axenfeld, Elsching, Fleicher).

Risultati a dir vero più incoraggianti furono riferiti da Jaugeas e da Beclère in seguito all' applicazione dei raggi X e da Gramegna nei suoi tentativi di radioterapia dei tumori ipofisari. Ma si tratta di poche osservazioni che hanno bisogno di essere ulteriormente confermate e che non sono sufficienti per infirmare l' affermazione: che l' unica cura veramente razionale ed efficace dei tumori dell' ipofisi, è oggigiorno la cura chirurgica (Dialti).

Cura chirurgica. — L' idea che l' ipofisi ammalata dovesse essere aggredita direttamente dal chirurgo, era stata già espressa da medici e da patologi, prima ancora che dai chirurghi fosse posta sul tappeto la questione dell' intervento nei tumori dell' ipofisi. I risultati negativi della terapia medica da un lato, e dall'altro i brillanti successi della chirurgia craniocerebrale, avevano contribuito a far sorgere questa convinzione.

Già fin dal 1903, il Roncali chiaramente affermava doversi nell'acromegalia tentare, come ultima ratio, l' ipofisiectomia, nonostante la gravità dell' intervento, trattandosi di una malattia

così penosa e terribile, per la quale dovesse valere il precetto di MURRI: “ Un uomo che muore, non ha soltanto il diritto di chiederci ciò che sicuramente lo guarirà, ma anche quello che, in mancanza di mezzi sicuri, offre l'unica speranza di salute „.

Ma fu solo dopo che SCHLOFFER nel 1897 eseguì la prima ipofisiectomia sull'uomo per la via transfenoidale, che la chirurgia dell'ipofisi entrò decisamente nella sua fase d'azione. E noi oggi contiamo già una cinquantina di interventi sull'ipofisi, condotti secondo varie modalità e con diversa fortuna.

L'intervento chirurgico nei tumori dell'ipofisi può avere carattere di cura palliativa e di cura radicale.

La *cura palliativa* è diretta solo contro i sintomi dell'aumentata pressione endocranica e consiste in una semplice craniectomia a scopo decompressivo. Essa fu praticata in casi nei quali qualche speciale controindicazione non permise un intervento ben altrimenti aggressivo quale è l'ipofisiectomia. HORSLEY ha praticato la craniectomia a scopo decompressivo, come cura sintomatica nel suo primo caso (LUNDY) operato fin dal 1889, e nel caso VI (GABINS). Successivamente CATON e PAUL, THOMAS SYME, STRAÜSSLER, KILIANI praticarono la craniectomia a scopo semplicemente decompressivo nei loro casi di tumori dell'ipofisi.

In tutti gli altri casi l'intervento ebbe sempre carattere di *cura radicale*, intesa a rimuovere definitivamente la causa della malattia, mediante l'estirpazione del tumore.

Varie sono le vie che furono proposte per raggiungere l'ipofisi nell'uomo, ma esse si possono ridurre essenzialmente a due: la via endocranica e la via transfenoidale. Ciascuno di questi due metodi fondamentali poi, fu applicato secondo vari processi ai quali io accennerò assai brevemente.

La *via endocranica*, proposta da Sir VICTOR HORSLEY fu da lui seguita in tutti i suoi casi; avendo egli trattato i tumori dell'ipofisi come dei comuni tumori endocranici. L'HORSLEY, ha operato costantemente in due tempi, lasciando intercorrere un periodo di 4-5 giorni fra il primo e il secondo stadio dell'operazione e praticando, nel primo tempo, un'ampia craniectomia

temporo-parietale definitiva, e procedendo nel secondo tempo all'incisione della dura, al sollevamento del lobo temporosfenoidale e all'estirpazione del tumore. In un caso solo la craniectomia è stata frontale e l'operazione condotta procedendo lungo la fossa cranica anteriore anzichè per la fossa cranica media. Oltre che da HORSLEY la via endocranica fu seguita o tentata da altri chirurghi quali CATON e PAUL, DAHLGREEN, MAC ARTHUR, BORCHARDT, e fu studiata sul cadavere da CASELLI e da KRAUSE, il quale ultimo proponeva di procedere anzichè per via endodurale, per via extradurale scollando la dura, senza inciderla, dalla base della fossa cranica anteriore. SILBERMARK ritenne che fosse applicabile anche all'uomo un metodo analogo a quello che CUSHING e PAULESCO adoperarono sugli animali, vale a dire la doppia craniectomia, fatta allo scopo di agevolare il sollevamento del cervello; e più recentemente BIEDL e KARPLUS l'eseguirono sulle scimmie e lo proposero anche per l'uomo.

La *via transfenoidale*, preconizzata da GIORDANO (1898), fu inaugurata da SCHLOFFER il 16 Marzo 1907; e fu in seguito largamente applicata secondo processi vari, i quali però differiscono fra di loro solo per le modalità di accesso al corpo dello sfenoide.

Al metodo originario di SCHLOFFER di ipofisiectomia transfenoidale per la via cosidetta nasale superiore, furono portate numerose modificazioni da v. EISELSBERG, da HOCHENEGG, da KOCHER, da HIRSCH ecc., i quali nei casi da loro operati, procurarono di rendere l'operazione più rapida e più economica, risparmiando la demolizione della parete mediale dell'orbita, del seno mascellare e persino del seno frontale (KOCHER), oppure cercarono di migliorarne i risultati cosmetici, praticando la resezione osteoplastica temporanea della parete anteriore del seno frontale (HOCHENEGG), o ancora di rendere l'operazione meno traumatizzante e più asettica, procedendo per gradi, in due e più tempi (HIRSCH); senza però staccarsi molto dal processo originario proposto dallo SCHLOFFER.

Maggiormente se ne scostano invece i processi di KANAVEL,

per la via nasale inferiore e di Durante, per la via boccale; i quali processi trovano riscontro rispettivamente nei metodi più antichi studiati sul cadavere da Loewe e da Hertel.

Il processo di Kanavel, per la via infranasale, proposto nel Novembre 1909, è già stato praticato con successo sull'uomo da Halstead, Mixter, Cushing e su di esso si è espresso molto favorevolmente v. Eiselsberg, che lo vide applicare da Cushing in America. L'incisione secondo questo metodo si pratica lungo il margine labio-gengivale superiore; si ribatte in alto il naso e le parti molli della faccia e si procede direttamente verso il seno sfenoidale senza nemmeno avvicinarsi alle cellule etmoidali. Un analogo concetto informa il metodo di Durante, il quale però procede attraverso il palato duro, seguendo come punto di repere l' attacco del becco del vomere alla parete inferiore del seno sfenoidale, che permette di arrivare nella sella con precisione matematica.

Tanto la via endocranica che la transfenoidale, offrono dei vantaggi e degli svantaggi. Si ritiene comunemente che la prima permetta di dominare meglio la regione ipofisaria, ma sia più difficile ed esponga al pericolo di ledere organi importanti; mentre la via transfenoidale, sarebbe più facile, ma esporrebbe maggiormente al pericolo della meningite.

Forse tutt' e due le vie sono ugualmente buone, ma hanno indicazioni diverse, a seconda che il tumore abbia uno sviluppo prevalentemente endo- o extracranico. Ma io non potrei entrare in una discussione, che pur sarebbe tanto interessante, sopra il valore e l'indicazione dei singoli processi operativi, senza uscire dai confini di un capitolo di patologia.

Tutti i metodi e i processi che ho enumerato, compresa la craniectomia palliativa, furono applicati, con diversa fortuna, nella cura dei tumori ipofisari con o senza distrofie e in qualche caso anche nell' acromegalia senza segni manifesti di tumore.

Prima però di dire dei risultati ottenuti, credo utile riassumere, nella seguente tavola sinottica, tutti i casi operati di cui si ha notizia nella letteratura.

Operatore	N.° dei casi operati	Sintomi	Reperto anatomico	Operazione
Horsley	12	Sintomi di tumore ipofisario con adiposità (casi IV. VII. IX); con disturbi della sfera genitale (casi I. III. X); con glicosuria (caso X); senza disturbi trofici (tutti gli altri).	Adenoma, adenoma cistico, adenoma cistico calcificato, fibroadenoma, tumore (cistico) del dotto ipofisario.	2 craniectomie palliative, 1 ipofisiectomie per la via en docranica, lungo la fossa cr nica anteriore (una volta lungo la fossa endocrani media (tutte le altre volte
Schloffer	1	Sintomi di tumore ipofisario con ipogenitalismo.	Adenoma	Ipofisiectomia transfenoida per la via nasale superio (metodo proprio) 16 Mar 1907.
v. Eiselsberg	6	3 casi tipici di distrofia adiposo-genitale, tipo Fröhlich 3 casi di acromegalia, di cui 2 tipici, 1 a tipo misto di acromegalia e di adipositas.	2 carcinomi 2 sarcomi 1 caso dubbio tra sarcoma e carcinoma. 1 tumore cistico	Metodo di Schloffer, leggerm modificato Primo intervento 21 Giugn 1907.
Hochenegg	3	3 casi di acromegalia, di cui 2 tipici, 1 a tipo misto di acromegalia e di adipositas.	3 adenomi maligni	Metodo di Schloffer, con res zione osteoplastica tempor nea della parete anterio del seno frontale. Primo interv. 14 Febbr. 190
Hirsch	7	—	—	Metodo di Schloffer, in pi tempi.
Kocher	1	Acromegalia con predominanza dei sintomi di tumore ipofisario (donna di 30 anni)	Sarcoma a cellule rotonde, molle, quasi fluido.	9-I-09. Metodo di Schloffe leggermente modificato.
Hildebrandt	1	Acromegalia	Tumore cistico	Semplice drenaggio del tumo cistico.
Borchardt	1	Sintomi di tumore ipofisario senza distrofie, con attacchi maniacali.	—	Operazione tentata per la vi endocranica, condotta a te mine per la via nasale. Febbraio 1908.
Smoler	1	Sintomi di tumore ipofisario senza distrofie (donna di 31 anni).	Adenoma	Metodo di Schloffer 4 Giugno 1909.
Schmiegelow	1	Acromegalia (donna di 27 anni)	Adenoma	Metodo di Schloffer 21 Aprile 1910.

Esito	Osservazioni
3 guarigioni operatorie 1 morti	I casi sono stati illustrati diffusamente nel Testo.
guarigione operatoria – morte dopo 2 mesi, per idrocefalo interno.	È il primo caso operato per la via transfenoidale. La morte avvenne quando già l'a. poteva considerarsi guarito, con sintomi di iperpressione endocranica. All'autopsia si trovò che dei residui di tumore erano stati lasciati in posto dall'operazione.
4 guarigioni (i 3 casi di distrofia e il caso a tipo misto) 2 morti (i 2 casi tipici di acromegalia).	I casi di v. Eiselsberg furono riferiti: i casi I, II e IV da v. Eiselsberg e Frankl-Hochwart in Neurol. Zentr. 1907 e in Wien. Klin. Woch. 1908: il caso III da Bischowsky in Deutsch. med. Woch. 1909: i casi V e VI da v. Eiselsberg in Annals of Surgery 1910. Per i risultati vedi Cap. III Eziologia e Patogenesi.
2 guarigioni (i 2 casi tipici di acromegalia) 1 morto (il caso a tipo misto)	I casi di Hochenegg furono illustrati: uno da Stumme in Arch. für Klin. Chir. vol. 87, 1908, l'altra da Exner in Münch. med. Woch. 1909, il terzo da Hochenegg stesso in Deutsch. Zeitsch. fur Chir. vol. 100. Il caso che taluni riferiscono come operato da Exner, non è altro che il secondo dei casi di Hochenegg che Exner ha soltanto pubblicato. Per i risultati vedi Cap. III.
3 guarigioni 1 morto (per polmonite, tre settimane dopo l'operazione)	I casi furono riferiti senza dettagli alla Società medica di Vienna, nella seduta del Gennaio 1911 (Münch. med. Woch. 4–5, 1911).
guarigione operatoria – morte improvvisa 25 giorni dopo l'operazione.	L'autopsia dimostrò che il tumore non era stato asportato in totalità. Per i risultati vedi Cap. III.
guarigione	Riferito oralmente da v. Eiselsberg alla Società dei Medici e dei Naturalisti tedeschi a Salzburg, nel Settembre 1900, discutendosi il caso di Hochenegg, illustrato da Exner. (Münch. Med. Woch. 1909). Regressione dei fatti acromegalici, nonostante il tumore non fosse estirpato.
guarigione	Il caso fu semplicemente riferito al 37° Congresso della Società tedesca di Chirurgia, nell'Aprile del 1908. Si ebbe oltrechè scomparsa della cefalea, guarigione degli accessi di mania.
morte (tre giorni dopo per polmonite)	Esisteva un nodo metastatico del tumore nel nucleo dentato del cervelletto.
guarigione operatoria – morte tre settimane dopo	La morte avvenne con una rapida elevazione termica di cui non si potè trovare la spiegazione all'autopsia. L'autore l'attribuì ad irritazione del talamo.

Operatore	N.° dei casi operati	Sintomi	Reperto anatomico	Operazione
STRÄUSSLER	1	Sintomi di tumore, nessuna distrofia, nevralgia del trigemino.	Tumore del dotto ipofisario	28-II-07 (Majewski) Craniectomia palliativa.
CUSHING	3	1 caso di acromegalia (uomo di 38 anni) 2 altri casi non pubblicati nei particolari.	Adenoma	I e II caso. Ipofisiectomia pa ziale (metodo di Schloffer III caso (metodo di Kanavel
HALSTEAD	2	1) tumore ipofisario, senza distrofie (uomo di 39 anni). 2) tumore con segni leggieri di acromegalia (donna di 32 anni)	1) Tumore del dotto ipofisario. 2) Adenoma prevalent. cromofobo.	1°) 21-VII-07. Metodo di Ka navel. 2°) 3-I-10 idem.
MAC ARTHUR	2	1) Sintomi di tumore ipofisario e ipogenital. (rag. di 25 anni) 2) Sintomi di tumore e infantilismo (ragazza di 11 anni).	1) Adenoma cistico 2) Teratoma.	1°) 5-III-08. Via endocranic lungo la fossa cranica ant riore. 2°) 2-VI-08 stessa via.
MIXTER	1	Sintomi di tumore, senza distrofie (uomo di 27 anni).	Tumore del dotto ipofisario.	27-XII-09. Metodo di Kanav
KILIANI	1	Sintomi di tumore senza distrofie (ragazzo di 16 anni)	Adenoma cistico emorragico.	Craniectomia palliativa d'u genza e puntura dei ventr coli (1904).
DAHLGREEN	1	—	—	Via endocranica. L'operaz. d vette esser sospesa per emo ragia dal seno cavernoso.
THOMAS-SYME	1	—	—	Craniectomia palliativa.
CATON e PAUL	1	Acromegalia.	—	Craniectomia preventiva. Il secondo tempo non potè e sere eseguito.
STEWART	1	—	—	—
LECÈNE	1	Acromegalia, con sintomi preponderanti di tumore ipofisario.	Adenoma prevalentem. cromofobo	Metodo di Schloffer, legge mente modificato.
DURANTE	1	Acromegalia, con sintomi gravi di tumore ipofisario e diabete.	—	Metodo proprio.

Esito	Osservazioni
miglioramento notevole morte 3 mesi dopo.	
3 guarigioni	Il primo di questi casi fu comunicato al Congresso internaz. di Budapest. Degli altri due casi parla v. Eiselsberg, il quale assistette all'operazione nel III caso; rimanendo molto bene impressionato del metodo di Kanavel. Per i risultati nel caso operato di acromegalia ved. Cap. III.
1) guarigione 2) morto il giorno dopo.	Dopo 5 settimane, l'a. poteva riprendere il suo servizio di conduttore ferroviario.
morte (18 ore dopo)	È questo il primo caso operato in America.
morte (10 ore dopo)	Il secondo caso è quello che Hecht ha illustrato dal punto di vista anatomopatologico. Ad Echt è attribuito ad Dialti un caso che egli non ha operato. La confusione si deve evidentemente ad un resoconto erroneo del Zentralblatt fur Chirurgie.
guarigione	
morte (dopo 8 ore)	L' indicazione a intervenire d'urgenza, era stata data da una emorragia prodottasi nell'interno del tumore, che condusse ad un rapido aumento di volume del tumore stesso, con consecutivo aggravamento repentino dei sintomi di compressione.
morte (poche ore dopo)	Il caso è riferito da Stumme per comunicazione orale avuta da Petrèn, senza particolari.
risultati transitori	Il caso è citato da Schloffer senza alcun particolare.
morte dopo 3 mesi.	Era intenzione degli A.A. di procedere all' ipofisiectomia per la via endocranica, lungo la fossa cranica anteriore, sollevando il lobo frontale, previa apertura della volta orbitaria ed exenteratio bulbi dal lato dell' occhio amaurotico.
guarigione	Non si conoscono i particolari; solo si sa che dopo l'operazione, migliorò assai la sonnolenza dell' ammalato.
morte (34 giorni dopo)	La morte avvenne in una crisi epilettica.
—	Lo studio clinico ed istologico del caso, non è ancora stato pubblicato.

Risulta da questa tavola, che i casi operati fino ad oggi sommano a cinquanta; dei quali molti sono stati pubblicati per esteso e illustrati in tutti i loro particolari, altri pochi invece semplicemente riferiti, senza dettagli, a Società o a Congressi. Accanto ai casi fortunati, sono stati, con lodevole sincerità, pubblicati in buon numero anche i casi in cui l'intervento ebbe esito infausto; ciò che ci mette in grado di farci un concetto adeguato e rispondente al vero dei risultati che si sono ottenuti.

Scorrendo le cifre che ho riportato, si vede come sopra un numero complessivo di 50 interventi, si ebbero 14 morti e 36 guarigioni operatorie. Non sempre però queste sono state seguite da guarigioni cliniche complete e definitive; ma in qualche caso da risultati solamente parziali e transitori seguiti, a distanza più o meno breve, dalla morte dell'ammalato; come avvenne nei due casi VII e X di Horsley, in cui gli ammalati morirono rispettivamente 8 e 18 mesi dopo l'intervento, nei casi di Sträussler e di Caton e Paul, in cui la morte si ebbe tre mesi dopo, nel caso di Schloffer due mesi e in quello di Kocher un mese dopo l'operazione.

Che se si vogliono sottrarre queste guarigioni puramente operatorie dal numero delle guarigioni cliniche, questo si riduce a 28. Per cui, tenendo conto anche di qualche caso operato con esito infausto, di cui ebbi notizia e che non è comparso nella letteratura, mi pare si possa affermare in modo approssimativo che gli interventi sull'ipofisi hanno dato una mortalità del 50% all'incirca.

Se ora vogliamo scindere questi dati complessivi nei risultati che si ebbero in rapporto al metodo operatorio seguito nei singoli casi, appare evidente (non tenendo conto delle cure palliative, che diedero i risultati peggiori, in rapporto probabilmente con le condizioni assai gravi degli ammalati, operati, come nel caso di Kiliani, in istato semicomatoso, con paralisi quasi completa degli arti, temperatura febbrile ecc), che i risultati migliori si ebbero dalle operazioni per la via transfenoidale.

L' operazione per la via endocranica infatti, tentata da Borchardt e da Dahlgreen, non potè essere condotta a termine, eseguita da Mac Arthur, diede esito infausto.

Solo nelle mani di Horsley, essa ha dato dei risultati che, giudicati in se stessi e in rapporto alla gravità dell'intervento, debbono ritenersi buoni, quantunque non possano a meno di sembrare modesti, quando si confrontino con quelli ottenuti da v. Eiselsberg, da Hochenegg, da Hirsch ecc. per la via transfenoidale, e quando si pensi che essi si debbono a uno dei più geniali e fortunati cultori della chirurgia craniocerebrale.

Nei casi operati da Horsley si ebbero, come ho già detto 4 morti immediatamente dopo l' intervento e 2 a distanza rispettivamente di 8, e di 18 mesi dall' operazione. Inoltre il decorso postoperativo fu spesso gravemente complicato da paresi o paralisi nel campo dell' innervazione motrice dell' occhio, da paresi del facciale, da emiparesi transitorie, da disturbi della parola, in quei casi in cui l'amaurosi o la prevalenza dei sintomi oculari a sinistra aveva consigliato di praticare la craniectomia da questo lato, e da accessi epilettici. Al quale proposito un'osservazione che colpisce subito l' attenzione di chi legge le storie di questi casi, è che dei quattro casi morti immediatamente dopo l' operazione, tre (VI-VIII-IX) morirono durante accessi epilettici, insorti dopo il primo tempo dell' operazione (una semplice craniectomia preliminare). Uno solo sarebbe quindi il caso di morte operatoria, dovendosi l' esito letale ascrivere, negli altri casi, non già alla entità dell' intervento; ma all'epilessia preesistente e verisimilmente risvegliata dal trauma operatorio. Ancora converrà nel giudicare dei risultati ottenuti da Horsley, tenere giusto conto della eccezionale gravità dei casi e dello stadio inoltrato della malattia all'epoca dell' intervento.

Quanto alla via transfenoidale, i risultati migliori sono stati ottenuti dai chirurghi di Vienna, v. Eiselsberg, Hochenegg e Hirsch col metodo di Schloffer variamente modificato, e dai chirurghi americani Cushing, Halstead, e Mixter, i quali seguirono prevalentemente il metodo di Kanavel.

Ho già detto come i risultati favorevoli dell' intervento chirurgico si fanno sentire non soltanto sui sintomi cerebrali diffusi o a focolaio, dovuti all' azione meccanica del tumore, ma anche sulle manifestazioni distrofiche generali, da alterata funzione ipofisaria; ed ho esposto dettagliatamente i benefici effetti che si ebbero nei singoli casi sugli ingrossamenti acromegalici, sulla adiposità, sui disturbi della sfera genitale e sulle anomalie dei caratteri sessuali secondari, per i quali rimando al capitolo terzo.

Quanto ai risultati dell' intervento sopra i sintomi cerebrali, essi sono analoghi a quelli che si hanno in seguito all' asportazione di tumori di altre zone del cervello e consistono anzitutto nella scomparsa delle cefalee, del vomito, delle vertigini, dei fatti insomma di compressione endocranica. In qualche caso fu anche osservato un miglioramento dell'intelligenza (v. Eiselsberg) e dello stato psichico in genere (Hochenegg), la scomparsa della sonnolenza (Stewart e v. Eiselsberg), la guarigione di accessi maniacali (Borchardt), ecc. Peculiari agl' interventi sull' ipofisi sono invece i miglioramenti dei disturbi della vista. Ne cito alcuni esempi tra i più istruttivi.

Nel primo caso operato da v. Eiselsberg, i disturbi visivi erano comparsi 17 anni prima dell' intervento, insieme coll' iniziarsi dell' obesità, ed all' atto dell' operazione, l' ammalato era praticamente quasi cieco, poichè aveva: amaurosi a sinistra ed emianopsia a destra con riduzione enorme del visus e inoltre atrofia genuina completa della papilla a sinistra, della sola metà temporale di essa, a destra. Orbene, dopo l' intervento, la vista dall'occhio destro migliorò talmente, che l'ammalato potè uscire di casa da solo e riprendere il suo ufficio di commesso; il campo visivo si allargò, il visus divenne eguale dapprima a $^{1}/_{35}$ poi a $^{2}/_{35}$, ed anche dall' occhio amaurotico, si ottenne un accenno di reazione pupillare alla luce.

Nel secondo caso di v. Eiselsberg, l' ammalato dopo due o tre mesi dall' operazione, scriveva allo stesso v. Eiselsberg, per dirgli come la vista gli era migliorata al punto da permettergli

di leggere i giornali senza difficoltà, ciò che da molto tempo gli era impossibile. Il campo visivo però alla misurazione era rimasto immodificato.

Così nel terzo caso di v. EISELSBERG si ebbe: a destra, Visus = $^1/_3$ prima dell' operazione; V. = $^2/_3$ due mesi dopo; e a sinistra, V. = 0 prima dell' operaz., V. = $^1/_{10}$ due mesi dopo. E analogamente, nel secondo caso di HOCHENEGG, si aveva a destra: V. = $^1/_8$ prima, V. = $^2/_3$ dopo l'operazione, e a sinistra: V = 0 prima dell' operazione V. = $^1/_8$ dopo. Inoltre l' emianopsia era scomparsa dal lato destro e persisteva solo a sinistra.

In un altro caso (caso II) di HOCHENEGG, in cui i disturbi visivi datavano da sei anni e consistevano in diminuzione dell'acutezza visiva, accompagnata da scotomi scintillanti, essi scomparvero definitivamente dopo l' operazione.

E così potrei continuare nella citazione dei casi di MIXTER (Visus = $^8/_{200}$ a destra, $^6/_{200}$ a sinistra, prima dell'operazione; Visus = $^{20}/_{30}$ a destra, $^{20}/_{50}$ a sinistra, un mese dopo l' intervento), di HALSTEAD (Visus = $^4/_{200}$ a destra, $^5/_{200}$ a sinistra, prima dell' operazione; Visus = $^6/_5$ a destra, $^6/_{22}$ a sinistra, due sole seltimane dopo), di CUSHING, ecc.

Non voglio però dimenticare il caso VI di v. EISELSBERG, a proposito del quale è espressamente fatto rilevare che nessun miglioramento si ottenne da parte dell'occhio sinistro amaurotico, nonostante che l' intervento avesse spiegato un' azione singolarmente favorevole sugli altri sintomi.

Da qnesti dati che sono venuto ricordando, due considerazioni mi pare scaturiscano chiaramente: 1) che non si deve sconsigliare in modo assoluto l' intervento, neppure nei casi in cui i disturbi visivi sono molto gravi e di antica data; 2) che occorre, per avere buoni risultati, intervenire precocemente, prima che si siano stabilite nelle vie ottiche delle alterazioni degenerative irredimibili.

Ho già detto come, nell' apprezzamento dei risultati operatori che ho ricordato, sia necessario andar molto cauti; in quanto sono state constatate, in questo genere di affezioni, delle soste e

delle singolari remissioni nel decorso dei sintomi, accompagnate talvolta da tale miglioramento nelle condizioni soggettive dell' ammalato, da far pensare a delle vere e proprie guarigioni spontanee.

Forse non è ancor giunto il momento per una valutazione esatta e strettamente scientifica dei risultati dell' intervento operativo, ed occorre che nuovi casi vengano prima ad arricchire la nostra esperienza e che il decorso postoperativo sia seguito per un tempo più lungo.

Questo però possiamo fin d' ora con sicurezza affermare: che la chirurgia, coi suoi risultati assai incorraggianti e assolutamente inaspettati, ci ha offerto l' unico mezzo efficace di cura dei tumori ipofisari e delle loro conseguenze. Ed è lecito sperare che, quando una migliore conoscenza di queste forme permetterà di farne la diagnosi precocemente e di operarle nelle condizioni più favorevoli per il successo, e la clinica e la medicina operatoria avranno meglio disciplinato il metodo e precisate le indicazioni per l' intervento, nuovi e più brillanti trionfi ci potremo aspettare dalla chirurgia dell' ipofisi.

Fig. 1

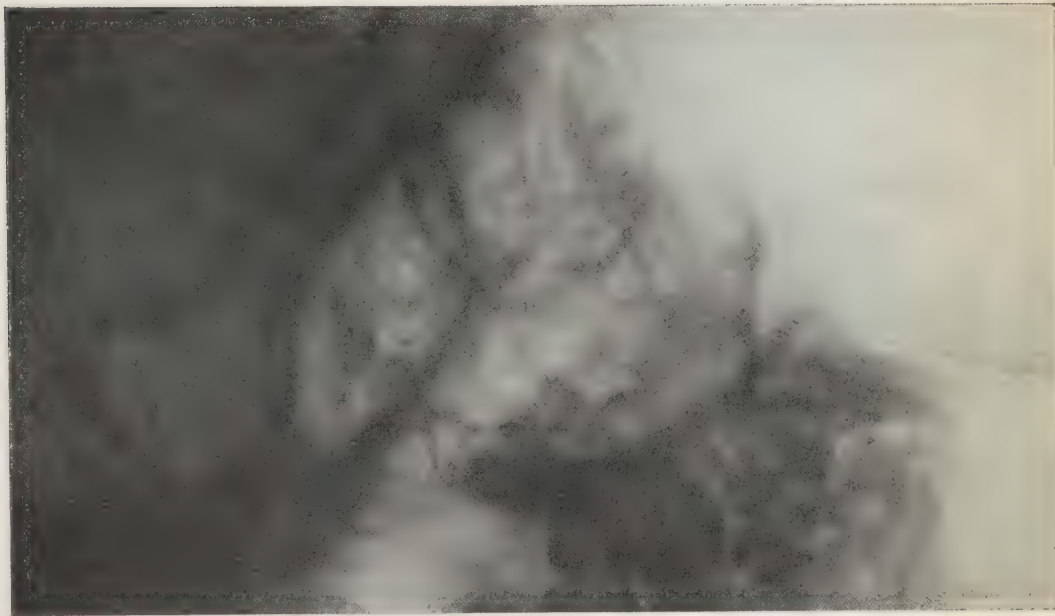



Fig. 2

BIBLIOGRAFIA

NB. — *La bibliografia può ritenersi completa per quanto si riferisce alla patologia e alla chirurgia, non per ciò che riguarda l'anatomia e la fisiologia dell'ipofisi.*

Per le opere che non furono direttamente consultate, è riferita la fonte da cui l'indicazione bibliografica è stata presa.

Addari — Endotelioma dell'ipofisi senza acromegalia. - La Riforma med. n. 7 1910.

Agostini — Un caso di dispituitarismo da tumore maligno dell'ipofisi. - Rivista di Patol. nerv. e mentale. Vol. IV, 1899.

Almagia — Allattam. e funzione tiroidea. - Arch. di Fisiol. Vol. VI. p. 462.

Aliquier — Sur les modifications de l'Hypophyse après l'estirpation de la thyroide ou des surrénales chez le chien. - Journal de Physiol. et de Pathol. générale, Vol. IX, 1907.

Anders — Hemorrhagic tumor of the pituit. body. - Journ. of nerv. and. mental diseases. Gennaio 1892.

Arnold — Akromegalie, Pachiakrie oder Osteitis? - Ziegler's Beiträge Vol. X. 1891.

Id. — Weitere Beiträge über Akromegaliefrage. - Virchow's Arch. Vol. 135.

Aschner — Ueber Folgeerscheinungen nach Extirp. der Hypophyse. - Münch. med. Woch. N. 15. 1910.

Ascoli e Legnani — Dell'asportazione dell'ipofisi. - Boll. Soc. medico-chirurgica di Pavia, 1909 e 1910.

Auerbach — Ueber eine Combination von Akromegalie und Mixoedem. - Wien. Klin. Rund. 1907 n. 6.

Austoni e Tedeschi — Effetto di estratti di ipofisi nel sangue. - Accad. medica di Padova, 29-I-09.

Babinski — Tumeur du corp pituitaire sans acromégalie ecc. - Revue neurolog. 1900, parte VIII.

Babonneix e Paisseau — L'acromégalie infantile. - Gaz. des Hôp. Maggio 1910.

Baduel — Lesioni vascolari prodotte dall'estratto di ipofisi. - Il Policlinico, Marzo 1908, Sez. prat.

BADUEL — Ipersonnia durata 4 anni ecc. - Riv. crit. di Clin. Med. 1909.

BALFOUR — A treatise of the comparat. Embryologie, v. II, 1881, London.

BALLET e LAIGNIEL-LAVASTINE — Un cas d' acromégalie ecc. - Nouvelle Iconog. de la Salpétrière 1905.

BARATOZZI — Della funzionalità epatica in alcuni acromegalici. - Atti Acc. scient. veneto-triestino-istriana. 1908.

BARBACCI — Gumma Hypophysis Cerebri. - Lo Sperimentale, 1881, p. 364.

Id. — Tumori - in Trattato italiano di Chirurgia, Milano, Vallardi.

BARTELS — Ueber Plattenepithelgeschwülste der Hypophysisgegend. Zeit. für Angenheilkunde 1906 Vol. 16.

Id. — Sur les rapports des lésions de la region de l' hypophyse avec les troubles du dévoleppement et génitaux. - Soc. des naturalistes et des méd. de Strasbourg, 6 Dic. 1907.

BAYON — Hypophysis, Epiphysis und periferische Nerven bei einem Fall von Cretinismus. - Neurologisches Centralblatt, 1905, n. 4.

BEADLES — Gummatous enlargement of the pituitary gland. - British med. Journ., Dic. 1896.

BECK — Tuberculöse Entartung des Hirnanhanges. - Zeitsch. für Ophtalm. Vol. IV.

Id. — Ueber ein Teratom der Hypophysis cerebri - Zeisch. für Heilkunde Vol. IV. 1883.

BENDA — Ueber den normalen Bau ecc. - Arch. für Anat. und Phys. 1900 p. 373.

Id. — Beitr. zur normal und pathol. Histologie der menschlichen Hypohysis Cerebri. - Berlin. Klin. Wochenschrift, 1900.

Id. — Pathol. Anat. der Hypophysis. - Handbuch der pathol. Anat. des Nervensyst. (Flatau. Jacobson. Minor) 1904.

BENDA, FRAENKEL u. STADELMANN — Klin. u. anat. Beitr. zur Lehre der Akromeg. Leipzig 1901 e Deutsch. med. Wochenschr. 1901.

BERGER — Ein Fall von Tumor der Hypophysisgegend mit Obductionsbefund. - Zeitschrift für Klin. Med. 1904, Vol. 54.

BERNHARDT — Beiträge zur Symptomat. und Diagn. der Hirngeschw. - Berlin 1881.

BIGNAMI — Una osservazione di acromegalia. - Boll. della Società Lancisiana, Roma, 1891.

BIRO — Deutsche Zeit. für Nervenheil. Vol. XXXIV. citato da Church.

BLAIR-BELL — Observation on the Physiol. of the Female genital organs. - British. med. Journ. 1909.

Id. — The pituitary gland ecc. - Britsh. med. Journ. 1910 n. 1.

BLEIBTREU — Ein Fall von Akromegalie (Zerstörmg der Hypophysis durch Blutung) - Münchener med. Woch. 1905.

Boltz — Ein Fall von Akromegalie mit Sectionsbefund. - Jahrbücher der Hamb. Staatsskrank. 1894.

Bonardi — Un caso di acromegalia con autopsia. - Archiv. italiano di Clin. medica 1893.

Id. — Contributi clinici ed anatomici alla conoscenza dell' acromegalia. - Morgagni 1899.

Borchardt — Die Hypophysenglycosurie und ihre Beziehung zum Diabetes bei der Akromegalie. - Zeitschrift für Klin. Med. Vol. 66.

Id. — Bericht über die Verhandlungen der deutch. Gesell. für Chirurgie. - Zentralblatt für Chirurgie 1908. Beilage n. 35.

Boteano — Contributiuni la physiologia glandei pituitare la brosca. - Thèse de Bukarest, 1906, citato da Paulesco.

Bregmann — Zur Klinik der Akromegalie. - Deut. Zeit. für Nervenheilk. Vol. 17.

Bregmann e Steinhaus — Zur Kenntnis der Geschwülste der Hypophysis und der Hypophysisgegend. - Virchow's Arch. Vol. 188, 1907.

Breitner — Zur Kasuistik der Hypophysentumoren. - Virchow's Arch. Vol. 93, 1883.

Brigidi — Studi anatomo-patologici sopra un uomo stranamente deforme per cronica infermità. — Soc. medico-fisica Fiorentina, 26 Agosto 1877 - citato da Cagnetto.

Brissaud e Menige — Gigantisme et acromégalie. - Journ. de méd. et de chirurgie pratiques, 25-I-1895.

Id. — Deux cas de gigantisme suivi d' acromégalie. - Nouv. Icon. de la Salpétr. 1897, p. 374.

Boyce e Beadles — Enlargement of the hypoph. cerebri in Myxœdem; — A further contrib. to the study of the pathol. of the hypophysis cerebri. - Journ. of Pathol. and Bacter. 1893.

Brodowsky — citato da Caselli.

Brooks — A case of Acrom. vith autopsie. - New-York med. Journ. Vol. 65. 1897.

Buday e Janscò — Ein Fall von path. Riesenwuchs. - Deut. Arch. für Klin. Med. 1898.

Burr — A case of adiposis dolorosa with necropsy. - Journal of nervous and mental dis. 1899.

Burr e Riessmann — Report of a case of tumor of the hypophysis without akromegaly. - Neurolog. Zentr. 1899.

Bychowsky — Zur Diagnose und Therapie der Hypophysisgeschwülste. - Wien. Klin. Woch. n. 36. 1908.

Cagnetto — Zur Frage der anatomischen Beziehungen zwischen Akromegalie und Hypophysistumor. - Virchow's Arch. Vol. 176. 1904.

CAGNETTO — Nuovo contributo allo studio dell'acromegalia. - Osservazioni anatomiche e critiche. Padova 1906.

Id. — Ipofisi e acromegalia. - Archivio per le scienze mediche. Vol. 31. 1907.

Id. — Neuer Beitrag zum Studium der Akromegalie ecc. - Virch. Arch. 187. 1907.

Id. — Alteraz. del midollo spinale in un caso d' acromegalia. - Riv. sper. di Freniatria 1904.

Id. — Sull' atrofia dell' ipofisi. - Venezia 1905.

CALDERARA — Mixoedème par atrophie de la thyroide avec hypertrophie de l' hypophyse. - Arch. ital. de Biol. Vol. 50. 1906.

CARBONE — Struma adenomatosa dell' ipofisi senza acromegalia. - Gazz. med. ital. 1902.

CARRARO — Studio comparativo sugli effetti delle iniezioni di estratto d' ipofisi e di ghiandola surrenale. - Arch. per le Sc. Med. Vol. 32, 1908.

CASELLI — Studi Anat. e sperim. sulla Fisiopatologia della glandola pituitaria. - Reggio Emilia, Tip. Calderini, 1900.

Id. — Ipofisi e glicosuria. - Rivista di Freniatria 1900.

CASTIGLIONI — Un nuovo caso di acromegalia migliorato con l' opoterapia ipofisaria. - Gazz. med. ital. 23 Marzo 1905.

CATON e PAUL — Notes on a case of Akromegalie treated by operation. - Brith. med. Journ. 1893 p. 1421.

CAUSSADE e LAUBRY — Sarcome de la glande pituitaire sans acromégalie. - Arch. de méd. 1909 Vol. 21.

CERLETTI — Effetti dell'iniez. di succo dell' ipofisi sull'accresc. somatico. - Arh. ital. de Biol., Vol. 47.

CESTAN e HALBERSTADT — Epithéliome kystique de l'hypophyse sans hypertrophie due squelette. - Revue neurologique 1903 pag. 1180.

CHARPY — Traité d'Anatomie humaine. - Poirier. Paris 1894.

CHIARI — Meningitis suppurativa veranlasst durch die Ulceration eines in die Nasenhöle perforierende Adenoms der Hyp. cereb. - Prag. Med. Woch. 1885.

CHURCH — Pituitary tumors in its surgical relations. - The Journal of Am. med. Ass. Luglio 1909.

CIMORONI — Sull' ipertrofia dell' ipofisi cerebrale negli animali stiroidati. - Sperimentale, Fasc. 1-2, 1907.

CIVALLERI — L' Ipofisi faringea nell' uomo. - Intern. Monatschrift f. Anat. u. Physiol., vol. 26, 1909.

CLAUS e V. DER STRICHT — Contrib. à l'étude anat. et clinique de l' acromég. - Annales et bull. Soc. médic. de Gand, 1893.

COLLINA — Sulla minuta struttura della glandola pituitaria allo stato normale e patologico. - (Riv. di Patol. nervosa e mentale, VII, 1903).

Collina — Recherches sur l'origine et consid. sur la signif. de la gl. pituitaire. - Arch. Ital. de Biol., 1899.

Comini — Contributo allo studio clinico ed anatomo-patologico della acromegalia. - Arch. per le Scienze Mediche, Vol. 20, 1896, pag. 435.

Comte — Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine et de ses rapports avec le corps thyroide. - Thèse de Lausanne 1898, e Ziegler's Beiträge, Vol. 23, 1898.

Coulon — Ueber Thyreoïdea u. Hypoph. der Kretinen, etc. - Virchow's Archiv. CXXXXVII, 1897.

Cramer — On the action of hypoph. ecc. - Quarterly Journ. of Experim. Physiol., 1898. 1, 1899.

Creutzfeldt — Ein Beitrag zur normalen und phath. Anat. ecc. - Jabrbuch. d. Hamburger Staatskrank. 1909 - riferito da Fischer.

Id. — Drei Fälle von Tumor Hypophyseos, ohne Akromegalie - id.

Crowe, Cushing, Homans — Experimental Hypophysiectomie. - Jhon Hopkins Hosp. Bull. Maggio 1910.

Crzellitzer — Geschwulst in der Hypophysengegend mit ungewöhnlichen Sehstörungen. - Münch med. Woch 1909.

Cunnigham — A case of acromegaly in a dog. - Journal of. comparative medicine and veterinary. Luglio 1897. -- Referat in Neurolg. Zentr. 1899.

Cushing — The Hypophysis cerebri. Clinical aspects of Hypopituitasism and Hypopituitarism. - The Jour. of Am. med. As. Luglio 1909.

Id. — Partial Hypophysectomie for Akromegaly with remarks on the function of the hypophysis. - Compte rendu del XVI Congresso internaz. di Medicina di Budapest, Agosto-Settembre 1909.

Id. — Sexual infantilism ecc. - Journal of nervous and ment. diseases. Nov. 1906.

V. Cyon — Beitr. zur Physiol. der Hypophysis. - Pflüger's Arch. f. ges. Physiol., vol. 70, a 87.

Id. — Die Verrichtungen der Hypophyse. - Pflüger's Arch. Vol. 71, 72, 73, 74, 77, 81.

Id. — Die Gefässdrüsen ecc. - Berlino - Springer 1910.

D'Abundo — Due casi di acromegalia. - Manicomio Moderno, 1896.

Dahlgreen — riferito da Petrén.

Dalla Vedova — Per la funzione dell'ipofisi. Nota prelim. - Bull. R. Accad. Med. di Roma, 1903.

Id. — Per la funzione dell'ipofisi cerebrale. Nota seconda. - Bull. R. Accad. Med. di Roma, 1904.

Dallemagne — Troi cas d'acromégalie avec autopsie. - Arch. générales de médecine et d'anat. pathol., VII, p. 5 1895.

DANA — On Akromegaly and Gigantism ecc. - The Journal of nerv. and mental diseases 1893.

DE-COULON — Ueber Thyreoidea u. Hypophysis der Cretinen. - Virch. Arch., 147, 1897.

DELILLE — L'hypophyse et la médication hypophysaire - Parigi 1909.

DELLE CHIAIE — Istituzioni di Anatomia comparata. Napoli 1836.

DENTI — Comunicazione di un caso di acromegalia con emianopsia temp. bilat. - Atti Assoc. Med. lombarda, Milano 1891-92.

Id. — L'acromegalia nei suoi rapporti coll'organo visivo. - Annali di Oftalmologia, 1896.

DERCUM — Two cases of acromegaly with remarks on the path. of the affection. - Amer. journ. of med. Sciences, 1893.

DERCUM e CARTHY — Autopsy of a case of Adiposis dolorosa. - Amer. Jour. of Med. Science 1902.

DE VECCHI e BOLOGNESI — L'ipofisi e il processo tubercolare. - Soc. med. chirurg. di Bologna, Vol. 76, 1905.

DIALTI — Patologia e Chirurgia della Ipofisi. - Siena 1910.

Id. — Modificaz. di organi in seguito a iniez. di estratti ipofisari. - Atti R. Accad. dei Fisiocritici di Siena. Gennaio 1910.

DOHRN — Die Entstehung ü. Bedeutung der Hypophysis bei den Teleostieren. - Mittheil. a. d. zool. Stat. zu Neapel. 1882.

Id. — Entstehung u. Bedeutung der Hypophysis bei Petromyzon Planerii. - Ibid.

DOSTOIEWSKY — Ueber den Bau des Vorderlappens des Hirnanhanges. - Arch. f. mikr. Anat. Vol. 25. 1886.

DUCHESNAU — Contribution à l'étude anat. et clin. de l'Akromégalie. - Thèse de Lion 1891.

DUPRÉ — Traité de pathologie mentale. - Paris.

DURANTE — Nuovo processo operatorio per la ipofisiectomia. - Annali del R. Ist. di Clin. Chir. Roma Vol. III.

DURET — Tumeurs de l'encéphale. - Paris 1905.

ECKER — Zur Kenntnis des Körperbaues der Eunuchen. - Abhandlungen der Senckenberg. Naturf. Ges. 1865 - citato da Fischer.

EDINGER — Bau der nervösen Zentralorgane. Vol. II. 1908.

v. EISELSBERG — Ueber Wachsthumsstörungen bei Thieren nach frühzeitiger Schilddrüseextirpation. - Arch. für Klin. Chir. Vol. 49.

Id. — Zur Lehre von der Schilddrüse Virch. Arch. 153.

Id. — Diskussion zu dem Vortrag von Exner. - Deutsche med. Woch. 1909.

Id. — Operations on Hypophysis. - American Surgical Associat. 3 Maggio 1910 - Annals of Surgery 1910. Giugno.

v. Eiselsberg e Frankl-Hochwart — Ein neuer Fall von Hypophysis operation bei Degeneratio adiposo-genitalis. - Wien. klin. Woch. 1908 p. 1112.

Id. — Ueber operative Behandlung der Tumoren der Hypophysisgegend. - Neurologisches Centralblatt. 1907, N. 21.

Eisenlohr — Zur Casuistik der Tumoren der Hypophysis. - Virchow's Archiv. Vol. 68. 1876.

Engel — Ueber den Hirnanhang und den Trichter. - Inaug. Diss. Wien. 1839. - citato da v. Cyon - Die Gefändrüsen ecc.

Eppinger-Falta-Rudinger — Ueber di Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Secretion. - Zeitsch. für Klin. Med. Vol. 66. fasc. 1-2.

Erb — Ueber Akromegalie. - Deut. Arch. für Klin. Med. Vol. 4. 1888.

Erdheim — Ueber Hypophysenganggeschwülste und Hirncholesteatome. - Sitzungsber. der Kais. Academie der Wiss. in Wien. Parte 3ª, Vol. 113, 1904.

Id. — Ueber das eosinophile und basophile Hypophysisadenom. - Frankfurter Zeitsch. für Path. Vol. 1910.

Id. — Zur normalen und pathol. Histologie der Glandula thyreoidea u. Hypophysis. - Ziegler's Beiträge. Vol. 33, 1903.

Id. — Ueber einen Hypophysentumor von ungewöhnlichem Sitz. - Ziegler's Beiträge, Vol. 35, 1904.

Erdheim e Stumme — Ueber die Schwangerschaftsveränderung der Hypophyse. - Ziegler's Beiträge, Vol. 46, 1909.

Id. — Adenome der Hypophyse. - Ziegler's Beiträge. Vol. 46. 1909.

Étienne e Parisot — Action sur l'appareil cardio-vasculaire des injections répétées d'extrait d'hypophyse. - Archives de méd. expér., 1908, n. 4.

Id. — Athérome aortique et extrait d' hypophyse. - Réunion biologique de Nancy, Aprile 1908. - citato da Dialti.

Id. — Le rôle de l'elevation de la pression artérielle dans l' etiologie de l'aterome. - Journal de phys. et de path. géner., n. 6, 15 Nov. 1908.

Exner — Beitrag zur Pathol. der Hypophyse. - Münch. med. Woch. 1909, pag. 213.

Id. — Beitrag zur Path. un Pathogenese der Akrom. Metteilungen aus den Grenzgeb. Vol. 20, fasc. IV. 1909.

Id. — Ueber Hypophysentransplantationen und die Wirkung dieser experimentellen Hypersekretion. - Deutsch. Zeitschr. für Chir. Vol. 107. Ottobre 1910.

Exner e Boese — Ueber experimentelle Extirpation der Gland. pinealis. - Deut. Zeit. für Chir. 1910. Ottobre.

Favorki — Traitement de l'acromégalie. - Revue neurologique 1900.

Fhar — Papillom an der Basis des dritten Hirnventrikels. - Münch. med. Woch. 1903.

FICHERA — Sulla ipertrofia della ghiandola pituitaria consecutiva alla castrazione. - Policlinico, Sez. Chirurg., Giugno-Luglio 1905.

Id. — Ancora sulla ipertrofia della ghiandola pituitaria consecutiva alla castrazione. - Boll. R. Accad. med. di Roma, a. 31, fasc. 4, 1905.

Id. — Sulla distruzione dell' ipofisi. - Lo Sperimentale, Fasc. VI, 1905.

FILIPELLO — Sopra un caso di acromegalia. - Annali di Freniatria, Vol. 12, pag. 57, 1903.

FINKELBERG - citato da Church.

FINKLENBURG — Beiträge zur Diagnose der Hirngeschw. Berl. 1881. - citato da Oppenheim. - Beiträge zur Diagn. und Ther. ecc. Berl. 1907.

FINZI — Riforma med. 1901 pag. 254 - citato da Dialti.

FISCHER — Malignes Chordom. - Ziegler's Beiträge Vol. 40. 1906.

Id. — Anatomische Untersuch. ecc. - Munch. med. Woch. 1905.

Id. — Hypophysis, Acromegalie und Fettsucht. - Wiesbaden 1910.

FLEISCH — Ueber die Hypophysis einiger Säugethiere. - Strassburg, 1885.

FODERÀ e PITTAU — Fisiologia dell' ipofisi. - Soc. delle Scienze Mediche di Cagliari, 18–2–09.

FORMANECK — Zur Kasuistik der Hypophysengangeschvülste. - Münch. med. Woch. 1908, pag. 986.

FRAETNICH — Ein Fall von Akromegalie. - Allg. Wien. Med. Zeit. 1893.

FRANCHINI — Contributo allo studio dell'acromegalia. - Riv. speriment. di freniatria 1907.

Id. — Die Function der Hypophyse und die Wirk. ecc. - Berl. Klin. Woch. N. 14, 15 e 16. 1910.

FRÄNKEL — Klinische und anatom. Beiträge. - Deut. med. Woch. 1901 pag. 513.

FRANKL-HOCHWART — Die Diagnostik der Hypophysistumoren. - Wien. Med. Woch. N. 37, 38, 39. 1909. - Wien. Klin. Woch. N. 8. 1909.

Id. — Ueber Diagnose der Zirbeldrüsentumoren. - Wien. Med. Woch. 1910.

FRÄNTZEL — Ueber Akromegalie. - Deut. Med. Woch. 1888. p. 651.

FREUND — Ueber Akromegalie. - Sammlung Klinischer Vorträge. Leipzig. 1889.

FRIEDMANN e MAAS — Ueber Extirpation der Hypoph. - Berl. Klin. Woch. 1900.

Id. — Noch einige Erfahrungen über Extirpation der Hypoph ecc. - Berl. Klin. Woch. 1902.

FRÖHLICH — Ein Fall von Tumor der Hypophysis cerebri ohne Akromegalie. - Wiener Klin. Rundschau. 23 e 30 novembre 1911.

FROERIEP — Kopfteil der Chorda dorsalis. - Beiträge z. Anat. u. Embryologie als Festgabe für I. Henle, 1882.

FUCHS — Zur Frühdiagnose der Hypophysistumoren. - Wien. Klin. Woch. N. 6. 1903.

Furnivall — Patological report on a case of acrom. with. an analysis of the results of forty nine post-mortem examinations. - Transact. of the Path. Soc. of London. Vol. 49. 1898.

Gaglio — Ric. sperim. sulle rane intorno alla funzione dell' ipofisi. - R. Acc. Peloritana, Messina 1900.

Id. — Recherches sur la fonction de l'hypoph. chez les grenouilles. - Arch. it. de Biol. T. 38, 1902.

Galezowski — Deux cas d' hémianopsie bitemporale. - Revue neurolog. Luglio 1906.

Galippe — L' erédité des stigmates de dégénerescence et les familles souveraines. - Paris, Masson 1905.

Gatta — Sulla distruzione della ghiandola pituitaria e tiroide. - Gazz. Osped. 1896, N. 146.

Gazzotti — Sull' estirpaz. dell' ipofisi nei cani. - Società ital. di Patologia IV. Seduta. Modena, Settembre 1909.

Gaupp — Ueber die Anlage der Hypophyse ecc. - Arch. für Mik. Anat. Vol. 42. 1893.

Gauthier — Un cas d'acromégalie. - Progrès médical 1892.

Gemelli — Sulla struttura e sulla embriologia dell' Ipofisi. - Riv. di Sc. fisiche e nat., Pavia, 1903.

Id. — Nuove ricerche sulla anatomia e sulla embriologia dell'ipofisi. - Boll. della Soc. Med. chir. di Pavia, 1903.

Id. — Nuove ricerche sull' istologia dell' ipofisi dei mammiferi. - Riv. di scienze fis. e nat., Pavia, 1905.

Id. — Ulteriori osservazioni sulla struttura dell' ipofisi. - Anat. Anzeiger, Giugno 1906.

Id. — Contributo alla conoscenza della struttura della ghiandola pituitaria nei mammiferi. - Boll. d. Società med. chir. di Pavia, n. 4.

Id. — Contributo alla fisiologia dell' ipofisi. - Arch. di Fisiol. nov. 1905.

Giordani — Le Diagnostic des tumeurs de l' Hypophyse. - Thèse de Paris 1906.

Giordano — Compendio di chirurgia operatoria. 1898. Append. 2ª.

Gläser — Berl. Klin. Wochenschr. 1883, N. 52 - citato da Launois e Cléret in Syndrome hypophysaire adiposo-génital. - Gazette des Hôpitaux. Gennaio 1910.

Gley — Effets de la thyroïdectomie chez le lapin. - Archiv. de physiol. normale et pathol., 1892.

Id. — Recherches sur les fonctions de la glande thyroïde. - Arch. de phys. norm. et path., 1892.

Goldstein — Meningitis serosa unter dem Bilde hypophysärer Erkrankung. - Arch. für Psychiatrie. Vol. 47. 1910.

GOLDSTEIN — Hydrocephalus. — Deutsch. Med. Woch. 1910 p. 684.

GÖTTE — Ueber die Entstehung u. die Homologien des Hirnanhanges. - Zool. Anzeiger, 1883.

GRAEHL — Ueber das Verhäl. von Akromeg. und Hypophysistumoren. - Inaug. Diss. München 1903.

GRUBLER — Ueber einem Fall von acuter, maligner Akrom. - citato da Messedaglia.

GUERRINI — Sulla funzione dell'ipofisi. - Lo Sperim., Fasc. 5, 1904.

Id. — Riv. di pat. nervosa e mentale, Nov. 1904, p. 513.

Id. — Sur une hypertrophie secondaire experimentale de l' hypophyse. - Arch. ital. de Biol., T. 43, 1905. Fasc. 1.

GUILLANI e ALQUIER — Étude anatomopath. d' un cas de mal de Dercum. - Arch. de méd. exper. 1906 Settembre.

GUT — Ein Beitrag zur Casuistik der Hypophysentum. Diss. Zurich. 1899.

HABERFELD — Die Rachendachhypophyse und Hyponphysengangreste. - Ziegler's Beit. Vol. 49. 1909.

Id. — Zur Pathologie des Canalis craniopharyngeus. - Münch. med. Woch. N. 13. 1910.

HALLION et ALQUIER — Modifications histologiques des glandes a sécrétion interne par ingestion prolongée d'extrait d'hypophyse. - Soc. de Biologie, 4 Luglio 1908.

HALLION et CARRION — Sur l'essai expérimental de l'extrait opothérapique d'hypophyse. - Soc. de thérapeutique, 13 Marzo 1907.

HALSTEAD — Remarks on the operative treatm. of tumors of the Hyp. - Surgery, Gynecology and Obstetrics N. 5. 1910.

HANAU — Ueber einen Fall von akuter, maligner Akrom. - Corrispondenzblatt fur Schweiz. Aerzte 1900 - citato da Benda.

HANDFORD — Large tumor of the pituit. body. - Brain, 1892.

HANSEMANN — Ueber Akromegalie. - Berl. Klin. Woch. 1897.

HARBITZ — Ueber Geschw. in der Hypophyse und Akrom. - Münch. med. Woch. 1908.

HARUJIRO ARAI — Der Inhalt des Canalis cranio-pharyngeus. - Anatom. Hefte, 109. 1907.

HAUSHALTER e LUCIEN — Revue neurologique - cit. Church. Gennaio 1908.

HECH — A teratoma of the hypophysis. - The Journal of the Americ. med. ass., 1909.

HENLE — Ueber das Gewebe der Nebenniere und der Hypophysis. - Zeit. f. Klin. Med., 1865.

HENROT — Des lésions anat. et de la nature du mixoedème. - C. R. de l'Association Franc. p. l'avancem. de Sciences, Paris 1882.

HERRING — The histological appearances of the mammalian pituitary body.

Id. — Quarterly Journ. of exper. Physiol. 1908.

HERRING — The development of the mammalian pituitary ecc. - Quarterly Joun. of experim. Physiology 1908.

HERTEL — Beziehungen der Akromegalie zur Augenerkrank. - Gräfe's Arch. für Opht. 1895.

HERTLE — Ueber einen Fall von temporärer Aufklap. beider Oberkief. - Arch. fur Klin. Chir. 1904. Vol. 73.

HERTWIG — Traité d'Embriologie. - Parigi 1900.

HEUSSER — Ein Beitrag zur Casuistik der Hypophysistumoren. - Virch. Arch. Vol. 110. 1887.

HILDEBRANDT - citato da v. Eiselsberg.

HINSDALE — Acromegaly. - Waren, Détroit, U. S. A., 1898 - cit. da Paulesco.

v. HIPPEL — Ein Beitrag zur Kasuistik der Hypophysentumoren. - Virch. Arch., Vol. 126, 1891.

HIRSCH — Ueber eine neue Methode der endonasalen Operations von Hypophysentumoren. - Wien Klin. Woch. 1909. N. 11.

Id. — Hypophysistumoren. - Münch. med. Woch. N. 5. 1911.

HOCHENEGG — Operativ geheilte Akromegalie bei Hypophysentumor. - Zentralblatt für Chirurgie. - Beilage N. 35. - XXXVII Congresso della Società tedesca di Chirurgia 21-24 Aprile 1908.

Id. — Zur Therapie von Hypophysistumoren. - Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Vol. 100. 1909.

HOFFMANN — Grosser sarcomatöser Tumor in der Pituitargegend. - Virch. Arch. Vol. 24, 1862.

HOFMEISTER — Experimentelle Untersuch. ueber die Bedeutung der Schilddrüsenverlust. - Beitr. für klin. Chirurgie, Vol. XI, 1894.

HÖHL — Ueber einen Fall von Endothelioma cysticum der Hirnbasis. - Münch. med. Woch. 1903.

HOLSCHEWNIKOFF — Ein Fall von syringomyelie und eingenthümlicher Degeneration der peripherischen Nerven verbunden mit trophischen Störungen (Akromegalie). - Virchow's Arch. Vol. 119. 1890.

HOLSTI — Ein Fall von Akrom - Zeit. für Klin. Med. Vol. 20. 1892.

HOMEN — Ein Fall von Sarcom der Hypophysis Cerebri. - Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., IV, 1893.

HORSLEY — On the functions of thyroid, ecc. Brit. med. Journ. 1885.

Id. — On the technic of operations on the central nervous system. - Brit. medical Journal, 1906, n. 2382.

Id. — Diseases of the pituitary gland. - Brit. med. Journ. 1902.

HOWEL — The physiological effect of extracts of the Hypophysis cerebri. - The Journal of experiment. med., Vol. III. 1898.

HUCHARD e LAUNOIS — Gigantisme akromégalique. - Bull. et Mémoires de la Societé méd. des Hôp. 1903. pag. 1444.

HUETER — Hypophysistubercolose. - Virchow's Arch. Vol. 182. 1905.

HUNTER W. — A case of acromegaly ecc. - Trans. of the Path. Soc. of London 1898.

HUTCHINGS — Gumma of the pituitary body. - Transact of the Path. Soc. of London. Vol. 49. 1898.

HUTCHINGS — Report of two cases of acromegalia. - Archiv. of neurology and phychopathology. - Vol. I. 1898.

HUTCHINNSON W. — The pituitary Gland as a factor in Acromegaly and Gigantism. - New-York med., 1898 e 1900.

INGERMANN — Zur Casuistik der Hypophysentumoren. - Dissert. Bern. 1889.

IORIS — Contribution à l' étude de l' hypophyse. - Mémoires de l'Acad. de méd. de Belgique, 1907.

ISRAEL — Der Akromegale Kauerhauf. - Virch. Arch. Vol. 164. 1901.

JAUGEAS — Les rayons de Röntgen dans le diag. et trait. des tumeurs hypoph. ecc. - Paris 1909 - G. Steinheil.

JORIS — A propos de la nature glandulaire de la neuro-hypophyse. - Bull. Soc. roy. de sc. med. de Bruxelles 1908.

JOSEFSON — Studier öfver Akromegali och Hypophystumören. - Referat in Neurolog. Zentralblatt, 1 Agosto 1904.

KANAVEL — The removal of the pituitary body by an infranasal route. - The Journ. of the Am. med. Ass. Nov. 1909.

KEY e RETZIUS — Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindgewebes. I parte, 1875 - citato da Erdheim.

KILIANI — Some remarks on tumors of the chiasm, with a proposal how to reach the same by operation. - Annals of Surgery, 1904, Vol. 40, n. 1, Luglio.

KLEBS — Die Allgemeine Pathologie. - Leipzig 1884.

Id. — Ein Beitrag zur Pathologie des Riesenwuchses. - Leipzig 1884.

KLIPPEL e VIGOUROUX — Angiocholite ecc. avec symptomes d'Acromégalie. - Presse méd. 1903.

KOCHER — Ein Fall von Hypophysistumor mit operativer Heilung. - Deut. Zeitscrift. für Chirurgie. Vol. 100. 1909.

KOLLARITZ — Hypophysistumoren ohne Akromegalie. - Zeitsch. fur Nervenheilkunde. Vol. 28.

KÖLLIKER — Entwicklungsgeschichte des Menschen u. der höheren Thiere. - Leipzig 1879.

Id. — Handbuch der Gewebelehre des Menschen, 1899.

KOLLMANN — Der canalis cranio-pharyngeus. - Anat. Anzeig. 1904.

KON — Hypophysenstudien. - Ziegler's Beiträge Vol. 44. pag. 233.

KÖNIG — Diskussion zum Vortrage Hochenegg. - Congresso Soc. tedesca di Chirurgia. Berl. Klin. Woch. N. 46. 1908.

KÖSTER - citato da Bregmann e Steinhaus. - Zur Kenntinss der Geschwülste der Hypophysis ecc. - Virch. Arch. Vol. 188. 1907.

KRAUSE — Hirnchirurgie. - Die Deutsche Klinik am Eingange des 20° Jahrhunderts, VIII, 1905, pag. 1004.

KRAUSHAAR — Entwick. der Hypophysis und Epiphysis bei Nagethieren. - Zeitsch. für wiss. Zoologie Vol. 41. 1885.

KREIDEL — Zur Freilegung der Hypophyse. - Neurologisches Centralblatt, 1907, n. 18.

KREIDEL e BIEDEL — Wien. Klin. Wochen, 1897 - citato da Dialti.

KRUMBHAAR — Bull. of the Laborat. of the Pensylvania, 1908. n. 5 - citato da Kaufmann - Trattato di Anat. Patologica.

KUFS — Beitrag zur Syphilis des Gerhins. - Arch. für Psychiat. und Nerv. 1905 Vol. 39.

KUPFER — Entwick. des Kopfs. - Ergebnisse der Anat. u. Entwick. Vol. 2. 1892.

Id. — Die Deutung des Hirnanhanges. - Sitzungsber. d. Ges. f. Morph. u. Physiologie.

LABADIE-LAGRAVE — Associations morbides de l' Akromégalie. - Arch. gén. de méd. 1899.

LADAME — Die Symptomatologie und Diagnostik der Gehirngeschw. - Würzburg 1865 - citato da Rath.

LANCEREAUX — Sém. méd. 1892 - citato da Dialti.

LANGER — Cystische Tumoren der Hypophysis. - Zeitschr. für Heilkunde Vol. 13. 1892.

LANZERT — Ueber den canalis craniopharyngeus am Schädel des Neugeborenen. - Zeit. für die med. Wissenschaften 1869.

LAUNOIS — Les cellules siderophiles de l' hypophyse chez la femme enceinte. - Comp. rendus ecc. 1903..

LAUNOIS e CLÉRET — Le syndrome hypophysaire adiposo-genital. - Gazette de Hôpitaux N. 5-6.

LAUNOIS e MOULON — Les cellules cyanophiles de l' hypophyse chez la femme e encinte. - Compt. rend. hebdomadaires des séances et mémoires de la Soc. de Biologie 1903. I. 448.

Id. — Étude sur l' ypophyse humaine à la fin de la gestation. - Annales de gynécologie et d'obstétrique, Janvier 1904.

LAUNOIS e ROY — Etud. biol. sur les géants, 1904. Paris. Masson.

LAWSON — Congenital tumor of the orbita ecc. - Transact. of the path. Soc. - citato da Heusser.

LEBER — Beiträge zur Kenntniss der Neuritis ecc. - Arch. für Ophtal. 1868. - citato da Rath.

LECÈNE — Intervention chirurgicale sur l'Hypophyse dans un cas d' Acromégalie. - Presse Médicale, n. 85, 23 Ottobre 1909.

LEONHARDT — Experim. Untersuch. ueber die Bedeutung der Schilddrüse f. das Wachsthum im Organismus. - Virchow's Arch. Vol. 149. 1894.

LEVI — Beitrag zum Studium der Entwickelung des knorpeligen Primordialcraniums des Menschen. - Arch. f. Mikr. Anat. 1900.

LEVI E. - Persistenza del canale craniofaringeo in due crani di acromegalici. - Rivista crit. di Clin. Medica. N. 23. 1909.

LEVI e DE ROTSCHILD — Contribution à l'opotherapie hypophysaire. - Soc. de Neurologie, Giugno 1907.

Id. — Études sur la physiopatologie ecc. - Paris 1908.

LEWIS D. — Hyperplasia of the chromophile cells of the hypophysis. - Bull. of Jhons Hopkyns Hosp. Vol. XVI. pag. 157. 1905.

LEVY — Ein Beitrag zur Casuistik des Hypof ecc. - Heidelberger Dissert. Berlin 1890.

LINSMAYER — Ein Fall von Acrom. - Wien Klin. Woch. 1894.

LIVON — L' hypophyse est-elle un centre réflexe circolatoire? - Marseille méd. 1908 - citato da Cushing.

LOEB — Beit. zur Lehre vom Diabetes mellitus. - Zentr. für inn. Med. 1908. N. 35.

LOEB e ARNOLD — Adenom der Glandula pituitaria. - Virch. Arch. Vol. 57 1873 - citato da Beck.

LOEPER e ESMONET - citati da De Vecchi e Bolognesi.

LOEWE — Chirurgie der Nose. - Zeitsch. für Angenheilk. 1905.

Id. — Weitere Mitt. zur Freilegung der Hypophysis. - Berl. Klin. Woch. 1909.

LOMBROSO — Caso singolare di macrosomia. - Giorn. ital. delle malattie veneree - citato da Dialti.

LO MONACO e VAN RYMBERK — Ricerche sulla funzione dell'ipofisi. - Rend. Accad. dei Lincei Vol. X. 1901.

LORAND — Beitr. zur Path. und Ther. der Akromegalie. - Neur. Zentr. 1903.

Id. — L' origine du diabète ecc. - Journ. méd. de Bruxelles 1903.

LORTET — Allongement des membres inférieurs chez un eunuque. - Arch. d' antropol. criminelle. - Lyon 1896.

LOTHRNIGER — Untersuch. an der Hypoph. ecc. - Arch. für mik. Anat. 1886. Vol. 28.

LÖWENSTEIN — Path. anat. Untersuch. über zwei Fälle von Akrom. - Inaug. Dissert. Bonn. 1906.

Id. — Die Entwickel. der Hypophysisadenome. - Virch. Arch. V. 188. 1907.

LUNDBORG — Die Entwick. der Hypophysis ecc. e Zool. Jahr. Vol. 1894.

LUSCHKA — Der Hirnanhang und die Steissdrüse des Menschen. - Berlin. 1860.

MAC-ARTHUR - citato da Church. - The pituitary tumor ecc.

Madelung — Ueber Verletzungen der Hypophysis. - Arch. für Klin. Chir. 1904. Vol. 73.

Magendie — Leçons sur les fonctions et les maladies du système nerveux - Paris 1839.

Id. — Recherches physiol. et clin. sur le liq. céphalo-rachid. - Paris 1842.

Maggi — Il canale cranio-faringeo ecc. - R. Istituto Lombardo 1898.

Meige — Le gigantisme. - Arch. Gén. de Méd. Ottobre 1902.

Mairet e Bosc — Recherches sur les effets de la glande pituitaire, administrée aux animaux, à l' homme sain et à l' épileptique. - Semaine Méd. 1896.

Malcolm — On the influence of pituitary gland substance on metabolism. - Journ. of Physiol. XXX, 1903-04.

Marburg — Die Adipositas cerebralis. Ein Beitrag zur Kenntnis der Pathologie der Zirbeldrüse. - Deut. Zeitschrift für Nervenheilk. Dicembre 1908.

Id. — Zur Frage der Adip. universalis ecc. — Wien. med Woch. 1907.

Marenghi — Sulla estirpazione delle capsule surrenali di alcuni mammiferi. - Lo Sperimentale 1903.

Marguliès — Ueber ein Teratom der Hypophyse bei einem Kaninchen. - Neurolog. Centralbl., 1901.

Marie P. — Sur deux cas d'acromégalie, etc. - Revue de Méd. 1886, p. 292.

Id. — L' acromégalie. - Nouv. Iconogr. de la Salpétrière, 1888-89.

Id. — L' acromégalie. - Progrés Médical, 1889.

Marie P. e G. Marinesco — Sur l' anat. path. de l' acromégalie. - Arch. de méd. expérim. pathol., 1891, p. 539.

Marinesco — De la destruction de la grande pituitaire chez le chat. - Compt. Rend. Soc. de Biol. 4 Giugno 1892.

Masay — Recherches sur le rôle physiologique de l' hypophyse. - Ann. de la Soc. Méd. Bruxelles, 1903. Vol. 12.

Id. — L' Hypophyse. Étude de physiologie pathologique. - Bruxelles, Bulens Éd., 1908.

Masera — Sopra un tumore interess. della base del cranio. - Boll. Soc. Med. di Pavia, 26 Marzo 1909.

Massalongo — Sull' Acromegalia. - Riforma medica, n. 157-158, 1892.

Massot — Note sur un cas de tumeur cerebrale aver polyurie. - Lyon med. - citato da Heusser.

Mendel — Ein Fall von Akromegalie. - Berl. Klin. Woch. 1905. n. 52.

Messedaglia — Studi sull' acromegalia. - Milano, Hoepli 1909.

Mével — Contribution à l'étude des troubles oculaires dans l'acromégalie. - Thèse de Paris 1894.

MIHALKOWICHS — Entwick. des Gehirnanhanges. - Centralbl. f. med. Wissensch. XI, n. 20. 1874.

Id. — Wirbelseite u. Hirnanhang. - Arch. f. mikr. Anat. XI, 1874.

MIKLUCHO MACLAY — Beitr. zur vergl. Anat. des Gehirns. - Jenaische Zeitschr. Naturwissensch, 1868.

MINOT — Lehrbuch der Entwick. des. Menschen. Leipzig 1894.

MITCHELL e LECOUNT — Report of a necropsy in a case of acromegaly. - New-York med. Journ. Vol. 69, pag. 517. 1899.

MIXTER — Tumor of the hypophysis. - Annals of Surgery, Luglio 1910.

MÖBIUS — Ueber die Wirkungen der Kastration. Halle 1903.

MOCCHI — L'eliminazione ecc. nei conigli digiuni ecc. - Accad. Fisiocritici di Siena.

MODENA G. — L' acromegalia. - Riv. di Freniatria, 1903.

MOHR — Mitteilung. für neuropath. Studien. - Schmidt's Jahrbücher 1841. - citato da Fröhlich. loc. cit.

MORACZEWSKI — Stoffwechsel bei Akromegalie ecc. - Zeitsch. für Klin. Med. Vol. 43. 1901.

MORANDI — Ricerche sull' istologia normale e patologica della ipofisi. - Arch. sc. med., XXVIII, 1904.

MOSZKOWICZ — Zur Technik der Operationen an der Hypophyse. - Wien. Klin. Woch. 1908, pag. 792.

MÜLLER — Ueber Entwickl. und Bau der Hypophysis u. des Processus Infundib. Cereb. - Jenaische Zeitscrift fur Naturwissensch., Vol. VI, s. 354, 1871.

Id. — Zwei Tumoren der Hypophysis cerebri. - Leipzig 1893.

Id. — Ueber die Beeinflussung der Menstruation durch cerebrale Hirnerkrankungen. - Neurol. Zentral. N. 17, 1905.

MUNCH — La radiographie des tumeurs intracraniennes. - Semaine Médicale, Gennaio 1903.

MÜNZER — Die Hypophysis. - Berlin. Klin. Woch. N. 8-9, 1910.

MURRAY — Acromeg. with goitre and exophthalmic goitre. - Edimb. med. Journ.. 1897.

MURRI — Tumori intracranici. - Trattato Ital. di Pat. e Terapia medica, Vallardi Ed.

NAUNYN — Der Diabetes mellitus in Nothnagel's Hanbuch ecc. - Vienna 1906.

NAZARI — Contributo allo studio anat. e sperim. delle cisti dell' ipofisi e dell' infantilismo. - Policlinico Sez. Medica 1906.

NOTHNAGEL — Geschwulst der Vierhügel. - Wien. med. Blatt. 1888 - citato da Marburg.

OBERNDÖRFER — Stoffwechsel bei Akromegalie. - Zeitsch. für Klin. Med. Vol. 65.

OLIVER e SCHAEFFER — On the physiological action of extracts of pituitary body ecc. - Journ. of Physiol, 1895.

OSBORNE e VINCENT — A contribution to the study of the pituitary body. - Brit. med. Journ. 1900.

ONANOFF — Sur un cas d' epithélioma. - Thèse de Paris 1892.

OPPENHEIM — Hypophysentumor. - Arch. f. Psychiatrie, Vol. 34.

Id. — Die Geschwülste des Gehirn. - Nothnagel's Handbuch ecc. 1896.

ORRÙ — Sullo sviluppo dell' Ipofisi. - Intern. Monatschrift. f. Anat. u. Physiol., 1900.

PARHON — Patogenia ti tratamentul eteromegaliei. - Revista Stündela medicale, 1905.

PARHON e GOLSTEIN — Les sécrétions internes. - Paris 1909.

PARISOT — Essai de distruction de l' ypophyse par un serum hypophysotoxique. - Biochem. Zentral. Vol. 9.

Id. — Pression arterielle et glande ecc. - Paris 1908.

PARODI — Contributo alla conoscenza dei tumori della sella turcica. - Archivio per le scienze mediche, Vol. 29.

PAULESCO — L' Hypophyse du cerveau. - Vigot. Ed., Paris 1908.

PECHKRANZ — Zur Kasuistik der Hypophysentumoren. - Neur. Centr. 1899.

PEREMESCHKO — Ueber den Bau des Hirnanhanges. - Virchow's. Arch. Vol. 38, 1867.

PETRÈN — Ueber das gleichzeitige Vorkommen von Akromegalie und Syrigomyelie. - Virch. Arch. 190. 1907.

PETRINA — Klin. Beiträge zur Localis. der Hirntumoren - citato da Heusser.

PINELES — Die Beziehungen der Akromegalie zum Mixödem und zu anderen Blutdrüsenerkrankungen. - Sammlung Klin. Vörtrage, Leipzig 1899.

Id. — Ueber die Beziehung der Acromegalie zum Diabetes mellitus. - All. Wien. med. Zeitung, 1897, n. 23.

PIRRONE — Sulla fine struttura e sui fenomeni di secrezione dell' Ipofisi. - Arch. di fisiologia.

Id. — Contributo sperimentale allo studio della funzione dell' Ipofisi. - Riforma medica, XIX, 1903.

PISENTI e VIOLA — Contributo all' istologia normale e patol. della glandula pituitaria. - Lav. dell' Ist. Anat.-patol. dell'Univers. di Perugia, II, 2, 1890.

Id. — Beitrag zur normalen u. pathol. Histologie der Hypophyse ecc. - Centralbl. f. die med. Wissensch., XXVIII. 1890.

POGGIO — Diagnosi di sede dei tumori intracranici. - Torino, Unione Tip. Ed. Torinese, 1909.

PONCET - citato da Buday e Jansco.

PONFICK — Myxœdem u. Hypophysis. - Zeitschr f. Klin. Med. 38° 1899..

Id. — Ueber die Bezieh. zwischen Myxœdem u. Akromeg. - Centralbl. f. allg. Path., 1899.

POTTER e ATKINSON — A case of tumor ecc. - Brit. med. Journ., Gennaio 1884.

PROUST — La Chirurgie de l' Hypophyse. - Journal de Chir., Ottobre 1908.

QUERENGHI e BEDUSCHI — Contributo alla casuistica clinica della Acromegalia. - Annali di Ottalmologia, anno 26°, fasc. 4.

RABL RÜCKHARD — Das gegenseitige Verhältniss der Chorda, Hypophysis, etc. - Morph. Jahrb. VI, 1880.

Id. — Das Gehirn der Knochenfische u. seine Anhangsgebilde. - Arch. f. Anat. u. Physiol. - Anat. Abt. 1883.

RAMON Y CAJAL — Alcunas contrib. al conoscimiento de los ganglios del encefalo. - Annales de la Soc. espan. de hist. nat., T. VII, p. 3, 1894.

RATH — Beiträge zur Symptomenlehre der Geschwülste der Hypophysis cerebri. - v. Graefe's Archiv Vol. 34. 1888.

RATHKE H. — Ueber die Entstehung der Glandula pituitaria. - Arch. f. An. Physiol. u. Wissenschaft, 1838. Vol. 5°.

Id. — Nachträgliche Bemerkungen zu dem Aufsatze über die Entstehung der Glandula pituitaria. - Virchow's Archiv. 1839.

Id. — Entwick. der Schildkröte. - Braunschweig, 1348 - cit. da Paulesco.

Id. — Entwick. der Wirbelthiere. - Leipzig, 1861 - cit. da Paulesco.

RAUBER — Lehrbuch der Anatomie des Menschen. 1902.

RAYMOND — Sur un cas de tumeur de la base de l' encéphale. - Maladies du système nerv., Vol. 5, pag. 139.

REKLINGHAUSEN — Ueber die Akromegalie. - Virchow's Arch. 119, 1890.

REFORD e CUSHING — Is the pituitary gland essential to the maintenance of life? - John Hopkins Hosp. Bull. 1909.

RENON e DELILLE — Opotherapie hypophysaire. - Societ. de Therap. 1907. citato da Delille.

Id. — Ueber Hypophysisinsufficienz ecc. - Wien. Klin. Woch. N. 52. 1907.

Id. — Sur les effets des extraits ecc. - Soc. de Biol. 1908.

REUSS — Sehenervenleiden infolge von Gravidität. - Wien. Klin. Woch. 1908, N. 31.

RIBBERT — Ein Tumor der Hypophysis. - Virch. Arch., XC, 1882.

RIPPMANN — Ueber einen bisher nicht beob. Fall von multipl. Intrafoetation ecc. - citato da Erdheim.

RIZZO — Canale cranio-faringeo ecc. - Monit. Zool. 1901.

ROGOWITSCH — Die Veränderungen der Hypophysis nach Entfernung der Schilddrüse. - Ziegler's Beitr., 4, 1888.

Id. — Sur les effets de l' ablation du corps thyroïde chez les animaux. - Archives de physiol. norm. et pathol. 1888, p. 419.

ROKITANSKY — Lehrbuch der pathologischen Anatomie. - Vol. II. 1850.

ROMITI — Sopra la tasca ipofisaria ecc. - Atti Soc. toscana Scienze natur. Pisa 1886.

Id. — Sopra il canale craniofaringeo nell' uomo ecc. - Atti Soc. toscana di Scienze nat. - citato da Gemelli.

RONCALI — État actuel de la chir. de l' encéph. en Italie. 1903.

Id. — Flogosi e Carcinoma. - Unione Tip. Ed. Torinese - in corso di pubblicazione.

ROSENHAUPT — Ein Beitrag zur Klinik der Tumoren der Hypophysis. - Berl. Klin. Woch. 1903 N. 39.

ROSSI — Il canale cranio-faringeo ecc. - Monitore zoologico ital. 1891.

Id. — Sullo sviluppo dell' Ipofisi etc. - Lo Sperimentale 1900, n. 2, p. 133.

Id. — Sulla struttura della ipofisi e sulla esistenza di una ghiandola infundibolare nei mammiferi. - Monit. Zool., anno XV, 1, p. 9, 1904.

SAINT-REMY — Contrib. à l' histologie de l' hypophyse. - C. R. Acad. des Sciences, 28 marzo 1892, e Arch. de Biol. II, 3, 1892.

SALMON — Le sommeil. 1910.

Id. — L' hypophyse et la pathogénie de la maladie de Basedow. - Revue de méd. anno 1905 fasc. 3.

SALVIOLI e CARRARO — Sulla fisiologia dell' ipofisi. - Archivio per le Sc. mediche 1907.

SALZER — Zur Entwick. der Hypophyse. - Arch. für mik. Anat. Vol. 51. 1898.

SAXER — Ependymepithel, Gliome und epitheliale Geschwülste des Zentralnervensystems. - Ziegler's Beiträge Vol. 32, 1902.

SCALNICI — Sull' esoftalmo acromegalico. - Il Tommasi 1906, N. 10-11.

SCHAEFFER — Zur Kasuistik der Akromegalie. - Neurol. Zentralbl. Vol. 22.

SCHAEFFER e HERRING — The action of pituitary estracts upon the kidney. - Proc. R. Soc. London, Vol. 77, 1906.

SCHAEFFER e VINCENT — The physiological effects of extracts of the pituitary body. - Journ. of Physiol., Vol. 25, 1899.

SCHIFF — Hypophysis und Thyroidea in ihrer Einwirkung auf den menschlichen Organismus. - Wien. Klin. Woch. 1896.

Id. — Hypophysis und Thyroidea in ihrer Einwirkung auf den menschlichen Stoffwechsels. - Wien. Kl. Woch., 1907.

SCHLOFFER — Zur Frage der Operationen an der Hypophyse. - Beiträge zur klinischen Chirurgie, Vol. 50.

Id. — Erfolgreiche Operation eines Hypophysentumors auf nasalem Wege. - Wien. Klin. Wochenschrift. 1907, n. 21, p. 621.

Id. — Weiterer Bericht über den Fall von operiertem Hypophysentumor. - Wien. Klin. Wochenschr. 1907, n. 36, Settembre, pag. 1075.

SCHMIDT — Ueber die Pachionischen Granulationen und ihr Verhältnis zu den Sarkomen ecc. - Virch. Arch. Vol. 170. 1902.

SCHMIEGELOW — Beiträge zur operat. Behandlung der Hypophysenkrank. - Zent. für Chir. Gennaio 1911.

SCHOENBORN — Ueber Akrom. Ziegler's Beiträge 1905. 7 Suppl. pag. 468.

SCHÖNEMANN — Hypophysis und Thyroidea. - Virchow's Arch. 139, 1892.

SCHULTZE — Beiträge zur Symptom. und Anat. der Akromegalie. - Deutsch. Zeitschr. für Nervenheilkunde 1897.

SCHUSTER — Psychische Störungen bei Hirntumoren, 1902.

SCHWONER — Ueber hereditäre Akromegalie. - Zeitsch. für klin. Medic. Vol. 32.

SCOTT — Beiträge zur Entwick. der Petromyzonten. - Morph. Jacob. VII. 1881.

SELKE — Ueber ein epitheliales Papillom des Gehirns. - Inaugur. Diss. Königsberg 1891.

SILBERMARK — Die intracranielle Extirpation der Hypophyse. - Wien. Klin. Woch. N. 13. 1910.

SILVESTRINI — Sull' azione dell' estratto acquoso del lobo post. dell' ipofisi sopra la pressione sanguigna ed il cuore. - Riv. critica di clinica medica, 1905.

SILVESTRINI e BADUEL — Ricerche per precisare quale è la parte attiva del lobo posteriore dell' ipofisi. - Istituto Umbro di Scienze e Lettere, 23 Maggio 1902.

SMOLER — Zur Operation der Hypophysentumoren. - Wiener Klin. Woch. N. 43. 1909.

SOCA — Tumeur de hypophyse et maladie du sommeil. - Nouvelle Iconographie de la Salpétriere, Marzo-Aprile, 1900.

SOEMMERING (citato da Bremser in Traité des maladies vermineuses, e da Lancereaux in Traité d'Anat. path., T. III, p. 740.

SOKOLOFF — Ein Fall v. Gummi der Hypophysis Cerebri. - Virch. Arch., CXLIII, 1896.

SOKOLOW — Der canalis cranio-pharyngeus. - Arch. fur Anat. und. Phys. 1904.

SOLI — Contributo alla funzione del timo nel pollo ed in alcuni mammiferi. - R. Acc. di Scienze di Modena 1909.

SONNENBURG — Ein Fall von Gliosarcom des Gehirns. - Arch. fur Klin. Chir. Vol. 25. 1880.

SPITZER — Ueber die Kreuzung der zentralen Nervenbahnen und ihre Beziehungen zur Phylogenese des Wirbeltierkorpers. - Leipzig. 1910.

STADELMANN — Beiträge zur Lehre von der Akromegalie. - Zeitsch. für klin. Mediz. 1903.

STADERINI — Straordinario sviluppo del peduncolo ipofisario in un embrione di coniglio etc. - Monit. Zoologico, anno 11, N. 4, 1900.

STADERINI — Lo sviluppo dei lobi dell' Ipofisi nel Gongilus ocellatus. - Arch. di Anat. e di Embriol., Vol. 2, Fasc. 1, 1903.

Id. — La hypophysis cerebri degli anfibi. - Arch. di Anat. e di Embriol., Vol. 7, Fasc. 1, 1908.

Id. — Di un lobulo ipofisario non ancora descritto ecc. - Archivio di Anat. e di Embriol., 1908.

Id. — La fisiologia dell' ipofisi studiata col metodo sperimentale. - Archiv. di Fisiologia 1910, Febbraio.

STARK — citato da Harbitz.

STATE — Le forme douloureuse de l'acromégalie. - Paris 1900.

STAURENGHI — Foramen dorsi sellae, fossula hypophyseos ecc. - Soc. ital. di Sc. Nat. Milano 1903.

STERNBERG — Die Akromegalie. - Nothnagel's Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie.

STERZI — Intorno alla struttura dell' Ipofisi nei vertebrati. - Atti dell'Acc. scientifica trentina. Vol. I, 1904.

Id. — Il sistema nervoso centrale dei vertebrati. - Padova 1907.

STEWART — Tumor involing the Hypophysis. - Boston med. and surg. Journ. Vol. 140.

STIEDA — Ueber das Verhalten der Hypophyse des Kaninchens nach Entfernung der Schilddrüse. - Ziegler's Beiträge, VII, 1889.

STOLPER — Verhandlungen der Deustsch. Gesell. für Chir. 35° Congresso. - citato da Schloffer - Zur Frage ecc. in Bruns Beiträge, Vol. 50.

STRÄUSSLER — Zur Symptomatologie und Anatomie der Hypophysenganggeschw. - Arbeiten aus der deut. psych. Universitatätsklinik in Prag.

STRÜMPELL — Ein Beitr. zur Path. und path. Anat. der Akromegalie. - Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk., 1897.

STRZEMINSKI — Troubles oculaires dans l'acromégalie. - Arch. d' ophtalm. Vol. 17. 1897.

STUMME — Akromegalie und Hypophysis. - Arch. f. Klin. Chir. 1908.

SUCHANNEK — Ein Fall von Persistenz des Hypophysenganges. - Anat. Anzeiger. 1887, pag. 520.

TAMBURINI — Contributo allo studio dell'acromegalia. - Riv. sp. di Fren.

Id. — Sulla patogenesi dell' acrom. - Resoconti Congr. internaz. medico di Roma 1894.

Id. — Sull' acromegalia. - Relaz. al IX Cong. della Soc. Fren. Firenze 1898.

Id. — De l' acromégalie. - Com. Congr. intern. di Neurol. Bruxelles 1897.

TANDLER — Ueber den Einfluss der inneskretorischen Anteile ecc. - Wien. Klin. Woch. 1910, pag. 459.

TANDLER e GROSZ — Untersuchungen an Skopzen. - Wien. Klin. Woch. 1908 pag. 277.

Tanzi — Due casi di acromegalia. - Arch. it. di Clin. Med. 1891.

Thaon — L' Hypophyse à l'état normal et dans les maladies. - Éd. Doin, Paris, 1907.

Thom — Untersuch. über die normal. u. pathol. Hypophysis Cerebri des Menschen. - Arch. f. mikr. Anat. 57, 1901.

Thompson e Johnston — Note on the effects of pituitary feeding. - Journ. of Physiol. 1906.

Thumin — Beziehungen zwischen Hypoph. ecc. - Berl. Klin. Woch. 1909 N. 14.

Told - vedi Salmon (Tommasi N. 4 - 1907).

Torri — L' ipofisi nelle infezioni. - Pisa 1903.

Id. — Contr. allo studio delle alter. dell' Ip. consecutive alla ablazione dell' apparecchio tireo-paratiroideo. - Il nuovo Ercolani, IX, 1904.

Uhthoff — Angensymptome bei den Hypophysis-Affectionen und der Akromegalie. - Relaz. al Congresso intern. di Budapest 1909.

Valenti — Sullo sviluppo dell' ipofisi. - Atti dell'Accademia med.-chir. di Perugia 1894.

Id. — Sull'origine e sul significato dell' ipofisi. - Atti ecc. 1895.

Vassale — L' ipofisi nel mixedema e nell' acromegalia. - Tip. Calderini, Reggio Emilia, 1902.

Vassale e Sacchi — Sulla distruzione della ghiandola pituitaria. - Riv. sperim. di freniatria. Vol. 18, 1892.

Id. — Ulteriori esperienze sulla glandula pituitaria. - Ibidem 1894.

Venus — Die operative Behandlung der Hypophsentumoren. - Centralbl. f. die Grenzgebiete der Medizin und Chirurgie, 1908.

Verga — Caso singolare di prosopectasia. - Istituto Lombardo, 1864.

Verstraeten — L' Acromégalie. - Revue de Medicine, 1899.

Vigoroux e Delmas — Infantilisme. - Bull. de la Soc. Anat. 1906, p. 686.

Virchow — Ein Fall und ein Skelet von Akromegalie. - Berl. Klin. Woch. 1889.

Waddel — Some clinical notes on a case of tumor of the pituitary body. - The Lancet 1893. I. p. 921.

Wadsworth — Boston med. and. surg. Journal. 1885.

Waldeyer — Bemerkungen über Gruben, Kanäle ecc. - Intern. Monatschr. für An. und Phys. 1904.

Walker — A case of primary osteoma of the brain. - citato da Erdheim.

Walter — Ueber den Einfluss der Schilddrüse ecc. - Deut. Zeit. für Nervenh. 1909.

Walton e Cheney — Tumor of the pituitary body. - Neurol. Zentr. 1899.

Wasdin — The Philadelphia Med. Journal, Marzo 1903 - citato da Bregmann e Steinhaus.

Wegelin — Ein Beitrag zu den parasitischen Missbild. ecc. - citato da Erdheim.

Weichselbaum — Zu den Neubild. des Hypoph. - Virchow's Archiv., LXXV, 1879, s. 446.

Weigert — Zur Lehre von den Tumoren der Hirnanhanges. - Virch. Arch. Vol. 65, 1875.

Wenzel — Beobach. über den Hirnanhang fallsüchtiger Personen. - Mainz 1810 - citato da Erdheim.

Westphal — Zwei Fälle von Syphilis des Gehirns. - Zeitschr. für Psychiatrie Vol. 20.

Widal, Roy et Froin — Un cas d'acromégalie sans hypertrophie du corps pituitaire. - Revue de médecine, Vol. 26, pag. 313, 1906.

Wilder — Journ. of nerv. and ment. diseases, 1900 - citato da Duret.

Wiedersheim — Grundriss der vergleichende Anatomie der Wirbelthiere.

Wilks — Tumor of pituitary without Akromegaly. - Brain. 1892.

Wolf — Ein Beitrag zur Pathologie der Hypophysis - Ziegler's Beit. 1893.

Wurmbrand — Histologische Untersuchungen an drei operierten Fällen ecc. - Ziegler's Beiträge Vol. 47. 1909.

Id. — Akromegalie mit Hypophysistumor. - Ziegler's Beitr. Vol. 47. 1909.

Zak — Ueber Hypophysistumoren. - Wien. Klin. Rundschau, 1904 N. 10-11.

Zander — Ueber die Lage der Chiasma ecc. - Deutsch. Med. Woch. 1897.

Zöllner — Ein Fall von Tumor der Schädelbasis ausgehend von der Hypophyse. - Arch. für Psychiatrie und Nervenkrankheiten Vol. 44. 1908.

Zeri — Sui tumori cerebrali senza cefalee e senza papilla da stasi. - Studium Anno I. - riferito Clinica Chirurgica N. 2. 1910.